TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PASTEUR VALLERY-RADOT



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
—
1923


0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr PASTEUR VALLERY-RADOT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

L. MARETHEUX, Directeur

1, RUE CASSETTE, 1

—

1923

TITRES

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS, LAURÉAT DU CONCOURS (1911).

DOCTEUR EN MÉDECINE (1918).

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS (1920).

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(PRIX DE THÈSE : MÉDAILLE D'ARGENT).

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE (PRIX FERNAND DREYFOUS, 1919).

MÉDAILLE D'ARGENT DES ÉPIDÉMIES (1914).

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE.

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX.

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE.

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE.

ENSEIGNEMENT

LEÇONS A LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔPITAL COCHIN
(1919, 1920, 1921, 1922, 1923).

CONFÉRENCES DE BACTÉRIOLOGIE AU LABORATOIRE DU DOCTEUR MACAIGNE,
FACULTÉ DE MÉDECINE (1921, 1922).

TITRES ET AFFECTATIONS MILITAIRES

SERVICE MILITAIRE (1905-1906). RÉFORMÉ EN 1908. — ENGAGÉ VOLONTAIRE EN AOUT 1914. — 3e SECTION D'INFIRMIERS MILITAIRES (9 AOUT 1914). — MÉDECIN AUXILIAIRE (AOUT 1914). — 17e RÉGIMENT D'INFANTERIE (26 AOUT 1914). — LABORATOIRE DE LA Xe ARMÉE (29 OCTOBRE 1914). — MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 2e CLASSE (MAI 1915). — 31e BATAILLON DE CHASSEURS A PIED (4 JUIN 1915). — ÉVACUÉ POUR FIÈVRE TYPHOÏDE SUR UN HÔPITAL DU FRONT (26 DÉCEMBRE 1915). — LABORATOIRE DE LA VIe ARMÉE (30 MAI 1916). — 295e RÉGIMENT D'INFANTERIE (26 MAI 1917). — MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 1re CLASSE (AOUT 1917). — HOSPITALISÉ A PARIS (29 NOVEMBRE 1917). — MISSION ANTIPALUDIQUE A L'ARMÉE DE L'AFRIQUE DU NORD (15 JUILLET 1918). — G. M. P. (18 FÉVRIER 1919). — DÉMOBILISÉ (19 MARS 1919).

CROIX DE GUERRE

(CITATION A L'ORDRE DU 295e RÉGIMENT D'INFANTERIE) :

« Engagé volontaire pour la durée de la guerre. Médecin de haute valeur, a servi successivement au 17e régiment d'infanterie et au 31e bataillon de chasseurs où il s'est distingué par son courage et son entrain en 1915 en Artois, à Notre-Dame-de-Lorette. Évacué à la suite de maladie grave, a demandé à revenir sur le front. A de nouveau fait preuve, au 295e régiment d'infanterie, du plus grand dévouement, prodiguant ses soins aux blessés dans les points les plus exposés. »

LISTE CHRONOLOGIQUE

DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. Anémie et hémolysine chez un tuberculeux. *Gaz. des Hôp*, 22 juin 1911. (En collaboration avec M. MACAIGNE.)

2. Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hémolytiques congénitaux. *Gaz. des Hôp.*, 15 juillet 1911. (En collaboration avec M. MACAIGNE.)

3. Un cas d'ectrodactylie et de syndactylie bilatérales et symétriques chez une jeune Saharienne. *Revue anthropologique*, septembre 1911.

4. Sur un cas d'ascite lactescente graisseuse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 20 octobre 1911. (En collaboration avec M. MACAIGNE.)

5. Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Diabète pancréatique. Mort à cinquante-sept ans. *Bull. de la Soc. anat.*, novembre 1911.

6. Recherches sur les hémolysines. Equilibre hémolytique. *Gaz. des Hôp.*, 7 décembre 1911. (En collaboration avec M. MACAIGNE.)

7. Arthropathie à type tabétique du genou, avec signe d'Argyll et lymphocytose rachidienne, sans aucun autre symptôme de tabès. *Soc. de Neurol.*, séance du 7 décembre 1911. (En collaboration avec M. de MASSARY.)

8. Paralysie saturnine généralisée, ayant débuté par le type brachial, avec lymphocytose rachidienne. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 19 janvier 1912. (En collaboration avec M. de MASSARY.)

9. Maladie osseuse de Paget (présentation du squelette). *Bull. de la Soc. anat.*, février 1912. (En collaboration avec M. de Massary.)

10. Néphrite chronique avec azotémie progressive. Valeur pronostique de l'azotémie. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 1er mars 1912. (En collaboration avec M. de Massary.)

11. Etalon hémolysinimétrique. *Paris médical*, mars 1912, p. 425. (En collaboration avec M. Macaigne.)

12. De la contracture dans la maladie de Friedreich. *Soc. de Neurol.*, séance du 25 avril 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

13. Un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle. Etude hématologique et anatomo-pathologique. Injections de peptone de Witte. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, octobre 1912. (En collaboration avec M. de Massary.)

14. Gros infarctus hémorragique du myocarde sans aucun signe clinique. *Bull. de la Soc. anat.*, octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne.)

15. Faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Sa pathogénie. *Bull. de la Soc. anat.*, octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne.)

16. Du traitement des crises gastriques tabétiques par l'élongation du plexus solaire. *Soc. de Neurol.*, séance du 7 novembre 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

17. Sur l'histo-microbiologie des néphrites syphilitiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 14 décembre 1912. (En collaboration avec MM. Le Play et Sézary.)

18. Notes sur l'épidémie de choléra de Constantinople de novembre-décembre 1912. *Gaz. des Hôp.*, 21 janvier 1913. (En collaboration avec M. P.-L. Simond.)

19. Réaction de Wassermann dans la maladie osseuse de Paget. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 24 janvier 1913. (En collaboration avec MM. Souques et Barré.)

20. Un cas d'atrophie musculaire Aran-Duchenne d'origine syphilitique. *Soc. de Neurol.*, séance du 6 mars 1913. (En collaboration avec M. Souques.)

21. Notes sur le choléra à Constantinople et en Thrace de 1910 à 1913. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, VII, n° 4, 1914. (En collaboration avec M. P.-L. Simond.)

22. Variations du taux de l'urée sanguine chez les brightiques azotémiques sous l'influence de l'ingestion de chlorure de sodium. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 9 mai 1914.

23. Un cas d'empoisonnement aigu par le sel d'oseille. Azotémie passagère. Examen radioscopique de l'estomac. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 mai 1914. (En collaboration avec MM. Flandin et Brodin.)

24. Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-sécrétoire d'Ambard. *Presse méd.*, 30 mai 1914. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

25. Le rythme en échelons de la rétention chlorurée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 13 juin 1914.

26. Un cas de méningite cérébro-spinale à paraméningocoques. Sérothérapie. Guérison. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 26 juin 1914. (En collaboration avec M. Brodin.)

27. Recherches sur les épreuves d'élimination comparée de l'iodure et du lactose dans l'étude des néphrites. *Semaine méd.*, 15 juillet 1914. (En collaboration avec M. F. Widal.)

28. L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques. *Presse méd.*, 25 juillet 1914. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

29. Différenciation pratique du bacille d'Eberth, du paratyphique A, du paratyphique B, par un seul milieu : le gélo-glucoplomb. *Presse méd.*, 25 octobre 1915. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

30. Remarques sur la technique de l'agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques. *Ann. de méd.*, septembre-octobre 1916. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

31. Absence ou diminution momentanée de l'agglutinabilité de certains bacilles typhiques ou paratyphiques après leur isolement de l'organisme. *Ann. de méd.*, septembre-octobre 1916. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

32. Etude physiopathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaires. *Presse méd.*, 23 novembre 1916. (En collaboration avec M. Pagniez.)

33. Réactions sanguines multiples dans un cas d'accidents sériques: leucocytose avec mononucléose, précipitines, hémolysines, azotémie et troubles de la coagulation. Remarques cliniques et hématologiques sur les accidents sériques. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 8 décembre 1916.

34. Elimination chlorurée dans deux cas de béribéri à forme œdémateuse. *Ann. de méd.*, janvier-février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

35. Culture des bacilles typhiques et paratyphiques sur sérum humain. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 17 février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

36. Remarques sur les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes chez les vaccinés et les non-vaccinés, d'après la statistique d'un service de typhoïdes (juillet-novembre 1916). *Ann. de méd.*, mai-juin 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

37. Etude par la méthode graphique d'un cas d'aréflexie tendineuse. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 6 juillet 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

38. L'azotémie initiale. Son pronostic. *Presse méd.*, 3 décembre 1917. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

39. Rythme en échelons de la rétention chlorurée. *Presse méd.*, 14 mars 1918.

40. Paratyphoïde A compliquée au premier septénaire d'aphasie et de monoplégie droite, épilepsie tardive consécutive. *Ann. de méd.*, mars-avril 1918. (En collaboration avec M. Pagniez.)

41. Néphrites épithéliales et interstitielles d'origine expérimentale. Azotémie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 11 mai 1918.

42. Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright. *Presse méd.*, 23 mai 1918. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

43. **Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Th. de Paris, 1918.**

44. El funcionalismo renalien las nefritis cronicas. *Laboratorio*, septembre 1918.

45. Parallélisme entre la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et la dimension de l'hématie chez les mammifères. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 1er mars 1919. (En collaboration avec M. Lhéritier.)

46. Etude comparative de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et de la dimension de l'hématie chez les vertébrés à hématies nucléées. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 1er mars 1919. (En collaboration avec M. Lhéritier.)

47. Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Gaz. des Hôp.*, 29 mars et 5 avril 1919.

48. Essai d'une thérapeutique préventive de certaines migraines. *Presse méd.*, 3 avril 1919. (En collaboration avec MM. Pagniez et Nast.)

49. Etude sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bovins en Algérie. *C. R. de la Soc. de Path. exot.*, séance du 9 avril 1919. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 12 avril 1919. (En collaboration avec M. Lhéritier.)

50. Nouvelles observations d'antianaphylaxie digestive. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 6 juin 1919. (En collaboration avec M. Pagniez.)

51. La pathologie rénale depuis 1914. *Paris médical*, 2 août 1919. (En collaboration avec M. Grégoire.)

52. Anaphylaxie à l'antipyrine après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. *C. R. de l'Acad. des sciences*, séance du 12 janvier 1920. *Presse méd.*, 4 février 1920. (En collaboration avec M. F. Widal.)

53. Diagnostic et pronostic de l'azotémie dans les néphrites chroniques. *La Médecine*, mars 1920.

54. A propos de l'anaphylaxie à la quinine. Antianaphylaxie et désensibilisation. *Soc. de Path. exot.*, 1920, p. 556.

55. Antianaphylaxie digestive. Traitement de certaines urticaires et dermatoses. *Ann. de dermat. et de syphiligraphie*, octobre 1920. (En collaboration avec M. Pagniez.)

56. L'antianaphylaxie digestive. *Ann. de méd.*, octobre 1920. (En collaboration avec M. Pagniez.)

57. Néphrites syphilitiques aiguës. *Journal des Praticiens*, 29 janvier 1921.

58. Pachyméningite avec abcès intraduremérien vraisemblablement dû à la transformation purulente d'un hématome de la duremère (présentation de pièce). *Soc. de Neurol.*, 3 février 1921. (En collaboration avec M. Cochez.)

59. Désensibilisations et resensibilisations à volonté chez une malade anaphylactisée à l'antipyrine. *Gaz. des Hôp.*, 1er-3 mars 1921. (En collaboration avec M. F. Widal.)

60. Maladie osseuse de Paget avec signes pupillaires et réaction de Bordet-Wassermann positive (présentation du malade). *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 11 mars 1921. (En collaboration avec MM. H. Stévenin et E. Fatou.)

61. Les asthmes anaphylactiques. *Journal des Praticiens*, 2 juillet 1921.

62. Succession de crises d'urticaire, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé à l'ovalbumine. Etude clinique et biologique. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 8 juillet 1921. (En collaboration avec MM. Pagniez et J. Haguenau.)

63. Asthme d'origine équine. Essai de désensibilisation par des cutiréactions répétées. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 juillet 1921. (En collaboration avec M. J. Haguenau.)

64. Origine anaphylactique de certaines crises d'hydrorrhée nasale. Traitement antianaphylactique. *Presse méd.*, 24 septembre 1921. (En collaboration avec MM. J. Haguenau et Watelet.)

65. L'antianaphylaxie. (Étude générale. Pathogénie). *Rapport au XVe Congrès français de médecine*, Strasbourg, 1921. (En collaboration avec MM. F. Widal et Abrami.)

66. Sur l'antianaphylaxie digestive. *Congrès de médecine de la Havane*, décembre 1921.

67. Absorption de l'antipyrine par la voie stomacale. *Soc. de Biol.*, 13 mai 1922. (En collaboration avec M. J. Haguenau.)

68. Adipose douloureuse diffuse avec modifications de la selle turcique. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 30 juin 1922. (En collaboration avec M. M.-A. Dollfus.)

69. La peptonothérapie dans l'érythrose postprandiale. *Bull. méd.*, 27 septembre 1922. (En collaboration avec M. E. Fatou.)

70. Synovite tendineuse à manifestations multiples. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 27 octobre 1922. (En collaboration avec MM. J. Haguenau et M.-A. Dollfus.)

71. Migraines et anaphylaxie. *La Médecine*, février 1923.

72. L'œuvre scientifique de Pasteur. *Conférence à la Société royale de Londres*, février 1923.

Contribution à des Thèses. — J.-F. DONZÉ. — *Contribution à l'étude des épanchements chyliformes du péritoine* (1912).

Paul JAILLET. — *Pathogénie du faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde* (1913).

Albert NAST. — *La migraine* (*La peptonothérapie préprandiale*) (1922).

Jacques LERMOYEZ. — *Les phénomènes de choc dans le coryza spasmodique* (1922).

Ouvrages.

Maladies des reins dans « Précis de pathologie médicale », t. IV. MASSON, éd.

Publication des Œuvres complètes de Pasteur. Tome I « Dissymétrie moléculaire », tome II « Fermentations et générations dites spontanées ». MASSON, éd.

I

ÉTUDES SUR LE FONCTIONNEMENT RÉNAL DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES

I. — Études sur l'élimination chlorurée. LE « RYTHME EN ÉCHELONS »

Le rythme en échelons de la rétention chlorurée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 13 juin 1914.

Rythme en échelons de la rétention chlorurée. *Presse médicale*, 14 mars 1918.

Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Th. de Paris*, 1918.

Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Gaz. des Hôp.*, 29 mars et 5 avril 1914.

Loi de l'élimination chlorurée. — En suivant longuement une série de brightiques aux formes les plus diverses, nous avons pu montrer *que la rétention chlorurée ne s'effectue pas au hasard, qu'elle obéit à un rythme constant.*

MM. Widal et Weissenbach, en 1913, avaient publié l'observation d'un malade offrant un type de chloruration et de déchloruration procédant par échelons et se reproduisant suivant le même rythme pendant les diverses périodes d'observation.

Les recherches que nous avons poursuivies sur les éliminations chlorurées et que nous avons rapportées dans notre thèse

ont montré que ce *rythme en échelons* n'était pas une anomalie, mais était, au contraire, la règle chez les brightiques. Ce n'est, d'ailleurs, que l'exagération d'un phénomène normal.

Déchloruré puis chloruré, l'organisme normal ou pathologique procède par *échelons successifs et progressifs* pour atteindre ou essayer d'atteindre son équilibre chloruré. En examinant la courbe des échelons au moment de la chloruration, il est possible de suivre tous les degrés de perméabilité du rein aux chlorures.

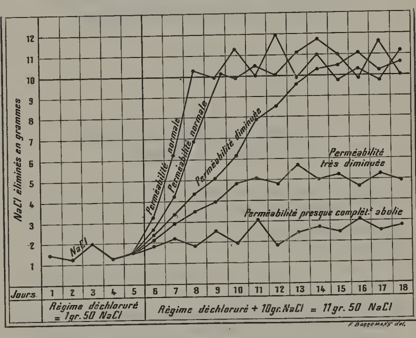


Fig. 1.

Voici la technique qui nous a permis d'étudier les différents modes de ce *rythme en échelons*.

Le sujet est déchloruré. Quand l'équilibre de poids et de chlorures est atteint, on lui fait ingérer quotidiennement 10 grammes de NaCl en plus d'un régime déchloruré contenant 1 gr. 50 de NaCl. On observe alors un des types d'élimination suivants :

Premier type. — Élimination en échelons de trois a quatre jours : le rein, par échelons progressifs, atteint en trois ou quatre

jours une élimination étale de 10 grammes environ. *Dans ce cas, la perméabilité est normale.*

MM. Widal et Javal, avant nos recherches, avaient déjà constaté qu'un sujet normal, déchloruré puis chloruré, met trois ou quatre jours pour atteindre son équilibre chloruré.

Ainsi, *à l'état physiologique, l'organisme retient* 10 *à* 15 *grammes de chlorures et cette rétention s'opère suivant un rythme en échelons* qui durent trois à quatre jours. Le poids du sujet augmente de 1 à 2 kilogrammes pendant que s'effectue la rétention.

Si donc, chez un brightique, on constate ce mode d'élimination en échelons de trois à quatre jours, on peut conclure que la perméabilité du rein au chlorure de sodium n'est pas troublée.

Exemple d'élimination normale : Néphrite albuminurique.

DATES	POIDS	URINE par jour	CHLORURES ÉLIMINÉS p. 1.000	CHLORURES ÉLIMINÉS par jour	CHLORURES ingérés
	kil.	c. c.	gr.	gr.	gr.
15 décembre	67,100	1.800	0,81	1,45	1,50
16 —	66,975	1.800	0,58	1,04	1,50
17 —	67.200	2.300	0,70	0,91	1,50
18 —	68,225	1.430	2,69	3,84	11,50
19	68,700	1.820	4,79	8,71	11,50
20 —	68,200	2.160	5,61	12,11	11,50
21 —	68,300	1.720	6,55	11,26	11,50

Deuxième type. — Élimination en échelons prolongés : le rein met plus de quatre jours pour parvenir à l'élimination de 10 grammes. *Dans ce cas, la perméabilité est diminuée.*

Ici le rein gravit lentement et progressivement en cinq, six, huit jours, et même parfois davantage, des échelons de plus en plus élevés jusqu'au jour où l'élimination devient égale à l'élimination quotidienne. A partir de ce moment l'élimination se fait en plateau.

La rétention totale des chlorures pendant le *stade des échelons* est supérieure à 16 grammes. Le poids du sujet augmente de plusieurs kilogrammes.

C'est seulement quand la rétention est accentuée que les œdèmes apparaissent; mais, même si des œdèmes se sont produits pendant le *stade des échelons*, le rein pourra éliminer au *stade du plateau* la quantité quotidienne des chlorures absorbés ; on peut donc voir, à cette période, un sujet œdémateux dont

l'élimination chlorurée est égale à l'ingestion et dont les œdèmes n'augmentent pas malgré un régime salé.

D'autres fois, malgré une forte rétention de chlorures, le poids du malade pendant le *stade des échelons* ne varie pas ou varie peu. Il s'agit de rétentions chlorurées sèches.

Ainsi, même quand le rein n'est plus perméable normalement aux chlorures, l'élimination chlorurée s'opère suivant un rythme en échelons analogue au type normal. Seules diffèrent la durée des échelons et, par suite, la quantité de chlorures retenus.

Ce type d'élimination, que nous appelons en *échelons prolongés*, s'observe aussi bien chez les néphritiques ayant eu des œdèmes que chez les néphritiques n'ayant jamais présenté le moindre signe objectif d'imperméabilité chlorurée. Il en résulte qu'*il n'est pas possible de conclure qu'un brightique a une perméabilité normale aux chlorures sous le prétexte qu'il n'a jamais été atteint d'œdème ou de préœdème ; l'œdème représente seulement une phase accentuée de l'imperméabilité aux chlorures.* Pour explorer la fonction chlorurée avec précision, il faut, de toute nécessité, faire l'épreuve de la chloruration ; enfin, il ne faut pas se contenter, au cours de cette épreuve, d'observer si des œdèmes se manifestent ou si le poids augmente notablement, ce serait aller au-devant d'une erreur d'interprétation, puisque l'œdème peut ne pas apparaître et l'augmentation de poids peut même faire défaut avec une rétention très accentuée ; il faut établir le bilan quotidien des chlorures ingérés et des chlorures éliminés et prolonger cette recherche durant plusieurs jours.

Exemple : Néphrite avec hypertension sans œdèmes.

DATES	POIDS	URINE par jour	CHLORURES ÉLIMINÉS		CHLORURES ingérés
			p. 1.000	par jour	
	kil.	c. c.	gr.	gr.	gr.
24 juillet	58	1.500	0,81	1,21	1,50
25 —	58,100	1.500	0,81	1,21	1,50
26 —	58,700	1.000	1,98	1,98	1,50
27 —	59,300	750	3,27	2,45	11,50
28 —	59,900	800	5,51	4,40	11,50
29 —	60,700	800	7,96	6,35	11,50
30 —	61,600	800	10,06	8,05	11,50
31 —	61,900	1.200	9,59	11,51	11,50
1er août	61,900	1.000	10,10	10,10	11,50
2 —	62,250	1.200	9,02	10,82	11,50
3 —	62,275	1.200	9,59	11,51	11,50

Troisième type. — Élimination avec ébauche d'échelons : le rein, après plusieurs jours d'échelons progressifs mais peu marqués, se maintient à une élimination au-dessous de 10 grammes. *Dans ce cas, la perméabilité est très diminuée.*

Ce type représente un mode de rétention plus accentuée que le type précédent. Ici, le rein ne parvient pas, malgré tout son effort, à éliminer la totalité des chlorures ingérés quotidiennement. Le rythme en échelons s'observe encore, mais l'élimination, dans sa course ascendante vers la *ligne de plateau*, se trouve bloquée avant d'avoir atteint l'échelon maximum. Suivant sa capacité fonctionnelle, le rein parvient à éliminer 4, 6 ou 8 grammes ; la *ligne de plateau réelle* est donc au-dessous de la *ligne de plateau idéale* qui doit correspondre à l'ingestion quotidienne.

Le poids augmente en raison directe de la rétention chlorurée et les œdèmes s'accumulent dans l'organisme, à moins que la rétention chlorurée se fasse suivant un type non hydropigène.

Exemple : Néphrite albuminurique, chlorurémique, avec poussée aiguë d'azotémie.

DATES	POIDS	URINE par jour	CHLORURES ÉLIMINÉS p. 1.000	CHLORURES ÉLIMINÉS par jour	CHLORURES ingérés
	kil.	c. c.	gr.	gr.	gr.
8 décembre.	68	1.000	0,70	0,70	1,50
9 —	67.950	1.380	0,58	0,80	1,50
10 —	68,150	1.250	0,58	0,72	11,50
11 —	68,575	1.120	0,70	0,78	11,50
12 —	69.175	1.020	0,70	0,71	11,50
13 —	69,275	900	1,75	1,57	11,50
14 —	69,825	750	2,57	1,92	11,50
15 —	70,550	880	3,27	2,87	11,50
16 —	71,825	950	3,51	3,33	11,50
17 —	73,300	1.150	3,74	4,30	11,50(1)
18 —	»	1.040	4,09	4,25	11.50
19 —	75,275	1.090	4,32	4,70	11,50(2)
20 —	75,425	1.280	3,51	4,49	11,50

(1) Gros œdèmes des membres inférieurs.
(2) Œdèmes remontant jusqu'aux lombes.

Quatrième type. — Le rein ne parvient a éliminer qu'une quantité infime de chlorures, sans même ébaucher un rythme en échelons. Dans ce cas, la perméabilité est presque complètement abolie.

Ce type représente le terme le plus élevé de la rétention chlo-

rurée. Il ne s'observe guère qu'aux phases ultimes du mal de Bright, à la période préagonique. Ici, l'imperméabilité aux chlorures est presque absolue; le rein n'est même plus capable d'ébaucher des échelons : pour une chloruration quotidienne de 1 gr. 50, il ne parvient à éliminer que 1 à 2 grammes de chlorures, parfois quelques centigrammes seulement. Le barrage rénal ne pouvant être forcé, les chlorures s'accumulent chaque jour davantage dans les tissus. Les œdèmes sont en proportion de la rétention chlorurée.

Exemple : Néphrite hypertensive chlorurémique et azotémique.

DATES	POIDS	URINES	CHLORURES ÉLIMINÉS		CHLORURES ingérés
			p. 1.000	par jour	
	kil.	c. c.	gr.	gr.	gr.
12 janvier 1914. . .	61,550	610	»	»	»
13 — . . .	62,950	230	0,23	0,05	11,50
14 — . . .	64,300	680	0,23	0,15	11,50
15 — . . .	65,200	220	0,23	0,05	11,50
16 — . . .	65,750	560	0,23	0,12	11,50
17 — . . .	66,600	200	0,23	0,04	11,50 } œdèmes des membres inférieurs.
18 — . . .	66,975	300	0,23	0,06	11,50 }
19 — . . .	68,300	410	0,23	0,09	11,50
20 — . . .	69,725	570	0,23	0,13	11,50
21 — . . .	70,400	650	0,23	0,14	11,50
22 — . . .	72,175	220	0,23	0,05	11,50
23 — . . .	72,125	»	0,46	»	11,50
24 — . . .	»	310	0,35	0,10	11,50

Il y a lieu de remarquer que, pendant dix jours consécutifs, le rein élimina avec une régularité remarquable 0 gr. 23 de NaCl par litre. C'était, semble-t-il, la quantité maxima que pouvaient éliminer les cellules rénales. Les deux derniers jours seulement l'élimination atteignit quelques centigrammes de plus. La rétention des chlorures était donc presque absolue.

Il n'est pas d'observation plus typique; nous avons assisté ici à l'agonie de la fonction chlorurée du rein.

Conclusion : *le rythme en échelons est la loi de l'élimination chlorurée.*

Élimination en échelons de trois à quatre jours;

Élimination en échelons prolongés;

Élimination avec ébauche d'échelons;

Élimination presque nulle:

Ces quatre termes permettent de suivre tous les degrés de la perméabilité du rein aux chlorures.

Les notions qui précèdent montrent qu'il est illusoire, ainsi

qu'on le fait couramment, d'apprécier la fonction chlorurée d'après une analyse d'urine d'un seul nycthémère ou bien en donnant à ingérer au malade un jour seulement 10 grammes de NaCl dont on recherche l'élimination dans les urines des vingt-quatre ou trente-six heures suivantes. L'épreuve de la chloruration doit être poursuivie longuement et interprétée suivant la *loi des échelons*.

Cette épreuve du rythme en échelons que nous avons proposée permet de scruter avec une exactitude absolue la perméabilité du rein aux chlorures. Sans elle, il n'est pas possible d'affirmer que la perméabilité chlorurée est normale. L'épreuve du *rythme en échelons* a pour la recherche de la perméabilité chlorurée la même précision qu'a l'épreuve d'Ambard pour la recherche de la perméabilité azotée. Elle permet de déceler un trouble d'élimination quand les autres épreuves du fonctionnement rénal restent muettes. Mais c'est une épreuve longue, délicate et qui ne peut être utilisée que dans des cas d'étude.

Du point de vue de la pathologie générale, deux faits sont à retenir de cette étude.

La rétention chlorurée qui s'observe dans les néphrites n'est que l'exagération plus ou moins accentuée d'un phénomène normal. Cette constatation est une nouvelle preuve qu'entre l'état physiologique et l'état pathologique n'existe pas de ligne de démarcation.

Le *rythme en échelons* est une des manifestations de la grande loi d'équilibre qui régit les phénomènes de la vie comme les phénomènes physico-chimiques.

II. — Études sur la rétention azotée.

Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Thèse de Paris*, 1918.

Néphrite chronique avec azotémie progressive. Valeur pronostique de l'azotémie. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 1er mars 1912 (En collaboration avec M. de Massary.)

Un cas d'empoisonnement aigu par le sel d'oseille. Azotémie passagère. Examen radioscopique de l'estomac. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 mai 1914. (En collaboration avec MM. Flandin et Brodin.)

Le pronostic au cours des néphrites chroniques par le seul dosage de l'urée dans le sang. Recherches sur la constante uréo-sécrétoire d'Ambard. *Presse méd.*, 30 mai 1914. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

L'azotémie initiale. Son pronostic. *Presse méd.*, 3 décembre 1917. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright. *Presse méd.*, 23 mai 1918. (En collaboration avec MM. F. Widal et André Weill.)

Les méthodes actuelles d'exploration du fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Gaz. des Hôp.*, 29 mars et 5 avril 1914.

Diagnostic et pronostic de l'azotémie dans les néphrites chroniques. *La Médecine*, mars 1920.

Nous avons fait l'étude clinique et anatomo-pathologique d'un grand nombre de néphrites azotémiques dans le service du Professeur Widal et nous avons mis en évidence quelques particularités cliniques et anatomo-pathologiques propres à ces néphrites. Mais notre étude a principalement porté sur la valeur pronostique de l'azotémie.

Tout d'abord, nous avons montré qu'il fallait distinguer d'une façon absolue les azotémies aiguës et les azotémies qui s'observent au cours des néphrites chroniques.

Azotémies aiguës.

L'azotémie dans les néphrites aiguës toxiques. — Dans les néphrites aiguës toxiques l'azotémie est fréquente. Elle est imputable soit à l'oligurie ou l'anurie seules, soit à une lésion rénale associée à l'oligurie.

L'évolution est variable.

Souvent les malades, bien qu'ayant eu un taux d'urée sanguine très élevé, voient leur azotémie rétrocéder et ils guérissent. Cette guérison s'accompagne d'une *restitutio ad integrum* complète ou relative : le chiffre de l'urée redevient normal ainsi que le coefficient uréo-sécrétoire, ou bien le chiffre d'urée redevient normal, mais le coefficient uréo-sécrétoire reste élevé.

D'autres fois, l'azotémie persiste, progresse et le malade meurt.

Quand le rein récupère presque simultanément une perméa-

bilité normale à l'eau et à l'urée, il y a lieu de supposer que les tubes urinifères avaient été momentanément obstrués par des cylindres et des cellules desquamées, d'où anurie ou oligurie et accumulation parallèle d'urée dans le sang ; au moment où la lumière des tubes a réapparu, l'eau et l'urée accumulées ont de nouveau trouvé un libre cours. Un travail fort intéressant de M. Chauffard sur la néphrite par le sublimé vient à l'appui de cette hypothèse : « L'anurie hydrargyrique nous apparaît, dit M. Chauffard, comme la conséquence d'un fait mécanique, l'encombrement oblitérant des tubuli, des anses de Henle, des tubes droits, par des épithéliums nécrosés et des cylindres de tous genres. La sécrétion rénale ne se rétablit qu'au fur et à mesure que la chasse urinaire balaie ces déchets et rend aux tubes sécréteurs et excréteurs une perméabilité suffisante. »

Si l'azotémie persiste plus de quelques jours après la phase d'oligurie ou d'anurie, on doit en conclure qu'il existe des lésions rénales sérieuses ; le pronostic doit être alors réservé, mais il n'est pas fatal. Pour M. Chauffard, l'épithélium des tubuli peut se régénérer et l'on peut assister, dans ce cas, à la disparition des lésions rénales.

Une observation de néphrite à la suite d'intoxication par le sel d'oseille, que nous avons suivie dans le service du Professeur Chauffard avec MM. Charles Flandin et Brodin, est particulièrement instructive. Le malade, malgré une rétention azotée s'élevant à 3 gr. 86, vit le taux de son urée sanguine diminuer progressivement avec la crise urinaire ; en peu de jours le chiffre d'urée redevint normal, seul le coefficient uréo-sécrétoire resta élevé.

Une autre observation de néphrite due à l'intoxication par la benzine nous montra l'urée sanguine revenue dans les limites physiologiques après avoir atteint 1 gr. 90.

D'autres fois, on observe une évolution toute différente. Malgré une décharge urinaire, après la période d'oligurie ou d'anurie l'azotémie persiste ; l'accumulation de l'urée dans le sang n'était donc pas seulement parallèle à la rétention hydrique, elle était le témoin de lésions de l'épithélium rénal. Une observation d'intoxication par le sublimé, que nous avons publiée dans notre thèse, en est un exemple remarquable. Lorsqu'on constate ainsi, *plusieurs jours après la cessation de l'anurie*, que le chiffre de l'urée sanguine ne baisse pas, on peut en conclure qu'il s'agit

d'azotémie dépendant d'adultération des cellules rénales; le pronostic doit être réservé.

L'azotémie dans les néphrites aiguës infectieuses. — Dans ces cas, l'azotémie est la marque soit d'un simple trouble fonctionnel du rein, soit d'une lésion passagère de cet organe, soit d'une néphrite qui va évoluer pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et pourra même devenir chronique.

Il faut, dans ces azotémies, comme dans celles des néphrites toxiques, tenir compte des troubles de l'élimination aqueuse; l'azotémie au cours du choléra en est une preuve remarquable, comme le montrent les cas étudiés par G. Froin et P.-L. Marie et ceux que nous avons suivis lors de l'épidémie de Constantinople de 1912. D'où cette règle qui s'applique à toutes les azotémies aiguës: Ne considérer la rétention d'urée comme un indice de lésions rénales qu'en période d'élimination aqueuse normale.

L'azotémie dans les néphrites aiguës, même quand cette azotémie est imputable à des lésions du rein, peut être curable; on ne saurait, par conséquent, porter un pronostic d'après le chiffre d'urée constaté.

Causes diverses d'azotémie aiguë. — L'augmentation du taux de l'urée sanguine peut s'observer dans maintes autres circonstances : chez les cardiaques, dans la colique de plomb, dans les ictères, dans les cas où existe un obstacle sur les voies urinaires, même au cours de toute crise organique, etc.

Notre étude sur l'azotémie a montré combien l'azotémie est fréquente en dehors du mal de Bright et combien son évolution est variable. Il faut que le clinicien ait ces notions pour qu'il ne se croie pas en droit d'établir un pronostic uniquement d'après la constatation d'un chiffre d'urée élevé.

Seul le mal de Bright est justiciable d'un pronostic par le dosage de l'urée dans le sang. Il faut donc s'assurer, avant de tabler sur des chiffres d'urée sanguine, qu'il s'agit d'une néphrite chronique.

Azotémie au cours des néphrites chroniques.

Nous avons montré que, dans le mal de Bright, on ne doit pas porter un pronostic d'après un seul chiffre d'urée sanguine.

Les dosages doivent être répétés plusieurs fois pour éliminer l'erreur qu'entraînerait un chiffre établi au moment d'une poussée aiguë ou d'une régression temporaire, toujours possibles au cours du mal de Bright.

Les poussées aiguës d'azotémie, en effet, ne sont pas exceptionnelles au cours des néphrites chroniques, azotémiques ou non azotémiques. Ces poussées peuvent être transitoires, elles ne sauraient donc engager le pronostic. Il faut les considérer comme des épiphénomènes au cours d'une affection chronique qui reprend ensuite sa marche évolutive.

Les régressions temporaires avaient déjà été constatées par MM. Widal, Javal et André Weill.

La connaissance de ces poussées aiguës d'azotémie et de ces régressions temporaires impose cette conclusion : On ne peut se fier à un seul dosage d'urée pour établir un pronostic du mal de Bright. Il faut que les dosages soient répétés et que chaque dosage soit effectué à une ou deux semaines de distance du précédent. *C'est seulement quand on a constaté plusieurs fois de suite un chiffre d'urée atteignant ou dépassant 1 gramme qu'un pronostic redoutable peut être porté.*

L'azotémie initiale. — Il était intéressant de rechercher quelle était l'évolution des petites azotémies entre 0 gr. 50 et 1 gramme.

Comme nous l'avons observé avec MM. Widal et André Weill, dans ces cas plusieurs éventualités peuvent se produire : ou bien le taux de l'urée se maintient dans des chiffres qui n'atteignent pas 1 gramme ; ou bien le taux de l'urée, après quelques semaines ou quelques mois, revient à la normale ; ou bien il oscille autour de 0 gr. 50, tantôt excédant ce chiffre, tantôt ne l'atteignant pas ; ou bien encore il s'élève et dépasse 1 gramme.

Ces diverses évolutions de l'azotémie initiale montrent que, chez les malades dont le taux de l'urée dépasse 0 gr. 50, il faut multiplier les dosages. Dans certains cas, l'urée se maintiendra à un taux compris entre 0 gr. 50 et 1 gramme, le brightique ne souffrira pas de cet excès d'urée dans son sang, le mécanisme régulateur de son rein s'étant adapté à cette augmentation du taux de l'urée sanguine. D'autres fois, l'azotémie suivra une courbe capricieuse, oscillant autour de la limite physiologique ; ou bien l'urée reviendra à la normale ; ou bien elle évoluera vers l'azotémie progressive.

Dans ces azotémies initiales, le seul élément de pronostic que l'on puisse trouver nous semble résider dans l'examen ophtalmoscopique. Si l'on décèle, dès cette première période de l'azotémie, une « rétinite albuminurique », on peut porter un pronostic d'avenir redoutable.

On voit combien est variable l'évolution de l'azotémie initiale. *Il faut donc se garder de porter un pronostic de durée du mal de Bright d'après la constatation d'une azotémie inférieure à 1 gramme.* Le médecin qui considérerait un mal de Bright avec azotémie entre 0 gr. 50 et 1 gramme comme destiné à une évolution fatale commettrait une grave erreur, puisque l'azotémie initiale peut être transitoire ou peut persister durant des années sans que l'urée augmente.

L'azotémie comprise entre 0 gr. 50 et 1 gramme n'est qu'une *azotémie d'alarme.* Elle doit seulement inciter à multiplier les dosages pour suivre ce qu'elle deviendra.

Le premier point de repère pour établir un pronostic de durée du mal de Bright, c'est le chiffre de 1 gramme : si l'azotémie se maintient au-dessus de ce chiffre, un pronostic redoutable peut être porté.

Avant que l'azotémie atteigne 1 gramme, le médecin est alerté, mais il ne peut établir un pronostic de durée de la maladie.

L'azotémie au-dessus de 1 gramme. — Toutes nos recherches ont confirmé les règles établies par M. Widal. Si l'urée sanguine atteint et dépasse le taux de 1 gramme, la mort surviendra, en règle générale, dans un délai qui n'excédera pas deux ans. L'évolution sera encore plus rapide si l'azotémie oscille entre 2 et 3 grammes : la survie ne pourra durer plus de quelques mois ou de quelques semaines. Une azotémie au-dessus de 3 grammes est l'indice d'une mort très proche, elle ne s'observe qu'à la phase ultime de l'affection. Parfois, l'azotémie atteint et dépasse 5 grammes, mais l'organisme ne saurait tolérer plus de quelques jours un chiffre si élevé. (Dans deux observations nous avons observé avec M. André Weill les chiffres de 8 gr. 18 et 8 gr. 40.)

Études sur la constante d'Ambard.

Nous avons recherché avec MM. Widal et André Weill quelles indications on pouvait demander à la constante d'Ambard dans l'étude des néphrites.

Nous avons tout d'abord constaté la *grande sensibilité de la constante*. Le chiffre de la constante peut varier sous des influences multiples. C'est ainsi que des albuminuriques entrent à l'hôpital avec une constante élevée; après quelques jours de repos, sans que le régime ait varié, on peut voir le chiffre de la constante redevenir normal. Parfois des albuminuriques ont après la station debout une constante élevée; après la station horizontale la constante devient normale ou moins élevée.

Chez un malade, simple albuminurique, qui menait une vie active sans présenter aucun phénomène morbide, nous avons pratiqué deux examens dans la même journée : le premier eut lieu alors que le malade était au lit depuis la veille au soir; le deuxième, le soir à 5 heures, le malade étant debout depuis 10 heures du matin. Le premier examen a donné, avec 0 gr. 34 d'urée, une constante de 0,10. Le deuxième, avec le même chiffre d'urée, a montré une constante de 0,15. — Un autre malade, atteint d'albuminurie orthostatique, avait le matin 0 gr. 18 d'urée et une constante de 0,07 sans albuminurie; le soir du même jour, il avait 0 gr. 44 d'urée avec une constante de 0,10 et une albuminurie notable.

D'autre part, l'élévation de la constante est extrêmement fréquente. D'après les statistiques que nous avons données avec MM. Widal et André Weill, la constante est au-dessus de la normale chez les trois quarts des brightiques non azotémiques.

Chez 72 brightiques dont l'urée dans le sérum n'atteignait pas 0 gr. 50, nous avons trouvé, avec André Weill, 17 fois seulement une constante normale; chez les 55 autres malades les chiffres de la constante étaient compris entre 0,09 et 0,16.

Sensibilité du coefficient uréo-sécrétoire, élévation très fréquente de ce coefficient chez les brightiques non azotémiques : tels sont les deux ordres de faits qui montrent que la constante révèle la valeur fonctionnelle des reins *au moment même de l'examen*, mais ne permet pas de porter un pronostic.

Chez certains malades, la constante, après être restée quelque temps élevée, revient à la normale.

Chez d'autres malades, la constante reste élevée pendant des années. Des observations, que nous avons poursuivies avec M. Widal, nous ont montré qu'un coefficient uréo-sécrétoire élevé peut se trouver chez un malade d'une façon durable. L'évolution en est variable :

Parfois, après une période de quelques années où la constante était restée élevée avec urée sanguine normale, nous vîmes survenir l'azotémie initiale. Un coefficient uréo-sécrétoire élevé d'une façon durable peut donc être le prélude de l'azotémie. En voici un exemple :

M[me] Coig..., âgée de trente ans, entrait à l'hôpital Cochin le 13 août 1913 avec une albuminurie oscillant entre 3 et 7 grammes, des cylindres granuleux, une tension artérielle de 16/13 (Pachon), dont la maxima augmenta les mois suivants, des œdèmes et une urée sanguine de 0 gr. 57, K = 0,179.

Le 5 octobre 1913 : Urée, 0 gr. 49; K = 0,167.
Le 27 novembre 1913 : Urée, 0 gr. 54; K = 0,183.
Le 11 janvier 1914 : Urée, 0 gr. 50; K = 0,189.
Le 8 février 1914 : Urée, 0 gr. 44; K = 0,154.
Le 26 avril 1914 : Urée, 0 gr. 49; K = 0,166.
Deux ans plus tard, le 10 avril 1916, le chiffre de l'urée était 1 gr. 60.
Le 27 avril 1916 : Urée, 1 gr. 83.
Le 9 mai 1916 : Urée, 1 gr. 91.
Le 4 juillet 1916 : Urée, 1 gr. 34.
Le 10 août 1916 : Urée, 1 gr. 79.
Le 15 octobre 1916 : Urée, 1 gr. 89.

Le 19 février 1917, la malade rentre de nouveau à l'hôpital Cochin. Un dosage fait le jour de son entrée décèle 1 gr. 90 d'urée.

Le 27 février 1917, on trouve 2 gr. 03.
Le 20 mars 1917 : Urée, 1 gr. 69.
Le 17 avril 1917 : Urée, 2 gr. 07.
Le 4 mai 1917 : Urée, 2 gr. 85.
Le 22 juin 1917 : Urée, 2 gr. 57.
Le 7 juillet 1917 : Urée, 3 gr. 15.
Mort le 25 juillet 1917.

Le coefficient uréo-sécrétoire peut rester élevé pendant des années sans qu'apparaisse l'azotémie, témoin l'exemple suivant qui a la valeur d'une expérience.

M[me] P..., âgée de quarante-huit ans, constate en 1911 de l'albumine dans ses urines; elle a quelques signes d'hypertension : crampes, essoufflements faciles, polyurie et pollakiurie, épistaxis, T. A. 21/11 (Pachon).

Le 15 décembre 1915 : Urée, 0 gr. 28; K = 0,128.

Depuis, le chiffre d'urée n'a jamais dépassé 0 gr. 50, mais la constante a toujours été supérieure à la normale, oscillant entre 0,11 et 0,21.

Le 28 janvier 1914 : Urée, 0 gr. 32 ; K = 0,113.
Le 8 avril 1914 : Urée, 0 gr. 33 ; K = 0,112.
Le 11 juin 1914 : Urée. 0 gr. 33 ; K = 0,124.
Le 1er février 1915 : Urée, 0 gr. 40 ; K = 0,124.
Le 16 décembre 1915 : Urée, 0 gr. 44 ; K = 0,133.
Le 20 mars 1916 : Urée, 0 gr. 50 ; K = 0,197.
Le 26 avril 1916 : Urée, 0 gr. 35 ; K = 0,165.
Le 4 juillet 1916 : Urée, 0 gr. 48 ; K = 0,14.
Le 6 novembre 1916 : Urée, 0 gr. 43 ; K = 0,208.
Le 24 novembre 1917 : Urée, 0 gr. 32 ; K = 0,11.
En février 1919 : Urée, 0 gr. 47 ; K = 0,15.
Le 12 janvier 1921 : Urée, 0 gr. 33 ; K = 0,13.
En novembre 1921 : Urée, 0 gr. 46 ; K = 0,18.
Le 23 avril 1922 : Urée, 0 gr. 48 ; K = 0,21.

A part les épistaxis dues à l'hypertension, son état général est excellent. On se serait donc gravement trompé si on avait porté un mauvais pronostic il y a huit ans du fait d'une constante élevée.

Un tel exemple démontre que le clinicien ne doit pas se laisser influencer dans son pronostic par une constante au-dessus de la normale.

En résumé, on doit considérer la recherche de la constante comme un moyen extrêmement sensible pour déceler le moindre trouble uréo-sécrétoire, mais le chiffre de la constante ne donne aucune indication pour l'avenir du malade. C'est une faute d'établir le pronostic d'un brightique sur un chiffre de constante, si élevé soit-il, quand il n'y a pas de rétention azotée dans le sang, parce que le coefficient uréo-sécrétoire peut rester élevé pendant des années sans qu'apparaisse l'azotémie. Le pronostic de durée du mal de Bright ne peut être établi que par le dosage de l'urée sanguine.

Les étapes de l'azotémie dans le mal de Bright.

Nous avons pu, à la lumière des faits précédents, reconstituer avec MM. Widal et André Weill les diverses étapes de l'azotémie dans les néphrites chroniques, depuis son prélude jusqu'à sa marche à la mort.

Voici nos conclusions :

Une constante élevée *d'une façon durable*, sans élévation du taux de l'urée sanguine, peut être considérée comme l'étape prémonitoire. Cette première étape est parfois de très longue durée et le brightique peut y rester immobilisé pendant des années. A ce stade de la maladie, il n'est pas possible de porter un pronostic de durée du mal de Bright.

Une azotémie initiale, entre 0 gr. 50 et 1 gramme, est la seconde étape. L'urée s'accumule dans l'organisme; c'est un pas de plus dans la voie des troubles uréo-sécrétoires. Cette seconde étape peut mener rapidement le malade à la phase suivante, mais elle peut aussi se prolonger pendant une très longue période; elle peut enfin rétrocéder. Il n'est pas encore possible, à cette seconde étape, d'établir un pronostic de durée de l'affection.

Quand l'azotémie a dépassé d'une façon durable 1 gramme, le malade est parvenu à la troisième étape qui aboutit à la mort.

Trois éventualités peuvent alors se produire dans la courbe de l'urée dont le point extrême est la mort :

Dans la plupart des cas, l'urée s'élève pour atteindre progressivement 2, 3 grammes et davantage avant la terminaison fatale.

D'autres fois, l'urée, au cours de cette marche ascendante vers 2 et 3 grammes, a des régressions temporaires, des poussées aiguës, ou des stagnations.

Il n'est pas exceptionnel de voir, avant la mort, l'azotémie, qui était restée plus ou moins longtemps stagnante, faire un bond vers un chiffre élevé; ou bien on observe, sans que le chiffre d'urée se modifie notablement, une aggravation rapide des symptômes de la néphrite.

Il est enfin une dernière éventualité : l'azotémique meurt sans que le chiffre de l'urée dépasse 1 gr. 20..., 1 gr. 50. Ces morts, avant que l'azotémie ait atteint un haut chiffre, s'expliquent quelquefois par un accident d'hypertension ou par la dilatation cardiaque secondaire, mais souvent l'azotémie seule est en cause. Cette constatation montre qu'il ne faut pas attendre, pour pronostiquer la mort, que l'urée ait atteint un taux très élevé. A partir d'une azotémie plusieurs fois de suite au-dessus de 1 gramme, le pronostic peut être porté : la survie ne dépassera pas, en règle générale, deux ans. Ce délai de deux ans est un délai maximum. Il peut être considérablement écourté.

Telles sont les trois étapes de l'azotémie : étape prémonitoire,

où le coefficient uréo-sécrétoire est seul élevé; étape d'azotémie initiale, où l'urée s'accumule dans l'organisme sans dépasser 1 gramme; enfin étape de grande azotémie, où l'urée dépasse d'une façon permanente 1 gramme. C'est à partir de cette dernière étape seulement que le pronostic de durée de la maladie peut être porté.

Causes pouvant faire varier le taux de l'urée sanguine chez les brightiques en dehors de l'évolution de la néphrite.

Nous avons constaté que l'urée sanguine variait sous l'influence de causes étrangères à l'évolution de la néphrite. Nous nous sommes appliqué à étudier ces causes et à en déduire les conséquences.

Nous avons maintes fois observé des *petites azotémies au moment de l'entrée des brightiques à l'hôpital*. Ces azotémies disparaissaient après quelques jours de repos. Il est probable que la congestion rénale en est la cause. C'est donc seulement quand le malade s'est reposé quelques jours que l'on doit tenir compte des petites azotémies.

Les œdèmes peuvent influencer le taux de l'urée par un mécanisme très simple. Les œdèmes périphériques ou profonds s'accompagnent de dilution sanguine (ou hydrémie). On conçoit que cette hydrémie détermine un chiffre d'urée, évaluée par litre de sérum, inférieur au chiffre réel qui se révèle seulement quand l'hydrémie a disparu.

Nous étudierons en détail le mécanisme de cette baisse fictive de l'urée quand nous étudierons l'influence de la chloruration sur le taux de l'urée sanguine (page suivante).

On sait *les troubles de l'élimination aqueuse* qui existent chez les cardio-brightiques et les chlorurémiques.

L'azotémie par oligurie peut exister chez les cardio-brightiques et les chlorurémiques.

Du fait que l'on a constaté un chiffre d'urée dépassant la normale pendant une période d'oligurie, on ne peut conclure à une azotémie par lésion rénale. C'est seulement quand l'élimination aqueuse a repris son libre cours que peut être jugée la fonction uréique du rein.

Abaissement du taux de l'urée par le fait de l'hydrémie, augmentation de ce taux par suite de l'oligurie possible : telles

sont les deux causes qui peuvent fausser le chiffre réel de l'urée sanguine chez les œdémateux, cardio-brightiques ou chlorurémiques. Il est donc recommandable de ne tenir compte d'un dosage d'urée qu'en dehors des périodes d'œdème et d'oligurie.

L'alimentation azotée a une influence sur le chiffre de l'urée. Dans la pratique, le clinicien, pour juger la rétention azotée chez un brightique, peut se dispenser de savoir la quantité d'albuminoïdes ingérés par le malade durant les jours qui ont précédé la prise de sang; mais, pour avoir un chiffre rigoureusement exact, il lui est utile, dans certains cas, de tenir compte de l'alimentation du malade en albuminoïdes.

Comme l'ont montré, il y a longtemps déjà, MM. Widal et Javal, 1 gramme d'urée constaté dans le sérum indique une rétention peu élevée si le malade ingère une grande quantité d'albuminoïdes; ce même chiffre, au contraire, indique une rétention accentuée si le malade absorbe seulement 30 à 40 grammes d'albuminoïdes.

Chez un brightique hypertendu, sans œdèmes, nous avons, avec André Weill, fait varier la teneur du régime en albuminoïdes de 170 grammes à 30 grammes par jour. Le taux de l'urée du sérum a passé ainsi de 0 gr. 81 à 0 gr. 30 par litre.

Il en résulte qu'un brightique ingérant peu d'albuminoïdes pourra sembler avoir une perméabilité normale à l'urée, bien que son élimination azotée soit déjà troublée. Si, d'un régime très pauvre en albuminoïdes, on le soumet à un régime azoté normal, la rétention uréique se manifestera.

Pour juger la rétention uréique chez les azotémiques initiaux, il faut donc que le malade ne soit pas soumis à un régime comprenant une restriction d'albuminoïdes, sinon l'azotémie pourrait passer inaperçue.

Enfin, *la chloruration du régime* peut faire baisser le chiffre de l'urée sanguine. Nous avons étudié en détail cette question de la chloruration.

Nous avons constaté que, dans certains cas, l'azotémie était modifiée d'une façon très appréciable sous l'influence de la chloruration du régime : au cours de plusieurs néphrites chroniques, nous avons observé, après quelques jours d'un régime chloruré, une baisse notable de l'azotémie et, après une cure sans sel, une élévation du taux de l'urée sanguine. Cependant ces modifications sont loin d'être constantes.

Nous nous sommes astreint à rechercher les causes de la baisse de l'azotémie et à étudier les conclusions que l'on pouvait en déduire pour l'étude des néphrites. Cette influence de la chloruration a été, depuis nos travaux, vérifiée par M. Castaigne.

Les observations que nous avons rapportées montrent comment, dans des cas où l'azotémie était supérieure à 1 gramme par litre, nous sommes parvenu à faire osciller l'urée sanguine dans des proportions quelquefois très fortes, les dosages accusant, chez le même malade, suivant que le régime était chloruré ou déchloruré, des différences de 20, 30, 50, 70 centigrammes et même davantage. En voici un exemple :

M[lle] Ard..., vingt et un ans. *Néphrite avec azotémie, chlorurémie, hypertension* (*Max.* 19-23, *Min.* 11-13 *au Pachon*) (*Voir* fig. 2).

DATES	RÉGIMES	URÉE du sérum par litre	COEFFICIENT uréo-sécrétoire
		gr.	
23 décembre 1913.	Régime déchloruré.	1	K = 0,59
5 janvier 1914 . .	Après 14 jours d'un régime contenant 11 gr. 50 NaCl par jour.	0,58	K = 0,30
20 — . .	Après 14 jours d'un régime déchloruré.	0,98	K = 0,63
1er février 1914.	Après 13 jours d'un régime contenant 0 gr. 50 à 11 gr. 50 NaCl par jour . .	0,79	K = 0,32
21 — . .	Après 16 jours d'un régime déchloruré.	1,46	K = 0,34
6 mars 1914. . .	Après 13 jours d'un regime contenant 11 gr. 50 NaCl par jour.	0,58	K = 0,11
24 — . .	Après 17 jours d'un régime déchloruré.	1,28	K = 0,57
21 avril 1914 . . .	Après 13 jours d'un régime contenant 11 gr. 50 NaCl par jour.	0,93	K = 0,36
8 mai 1914 . . .	Après 16 jours d'un régime déchloruré.	1,30	K = 0,49
24 — . . .	Le régime déchloruré a été continué.	1,46	K = 0,45
31 — . . .	Après 6 jours d'un régime contenant 11 gr. 50 NaCl.	1,06	K = 0,38
7 juin 1914 . . .	Le régime chloruré a été continué . .	1,04	K = 0,36
13 — . . .	Après 5 jours d'un régime déchloruré.	1,73	K = 0,6
20 — . . .	Le régime déchloruré a été continué.	1,22	K = 0,48
28 — . . .	Le régime déchloruré a été continué.	1,44	K = 0,5

Nos malades étaient soumis, pendant les périodes de chloruration et de déchloruration, à un régime azoté fixe ou variant très peu, de telle sorte qu'on ne peut attribuer aux albumines ingérées une influence sur les fluctuations de l'urée.

C'est surtout sur les petites azotémies, ne dépassant pas 1 gramme d'urée par litre, que l'action du chlorure est intéressante. Par la chloruration du régime on parvient parfois à maintenir ces azotémies dans des chiffres normaux.

Si, par la chloruration, le taux de l'urée sanguine baisse quelquefois chez les brightiques, il faut reconnaître que très souvent la chloruration n'a aucune action. Et l'inefficacité du chlorure vis-à-vis de l'urée peut se constater aussi bien dans les basses azotémies que dans les azotémies élevées.

Pour la pratique, il faut retenir que, après un régime chloruré, on peut observer parfois une baisse de l'urée sanguine.

L'abaissement du taux de l'urée du sérum après la chlorura-

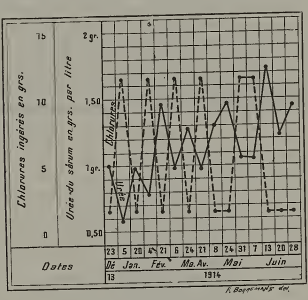


Fig. 2.

tion peut s'expliquer par deux mécanismes : *la dilution sanguine* ou *l'augmentation de l'élimination uréique*.

Chez les chlorurémiques, un régime riche en sel provoque une élévation de poids, de l'œdème ou du préœdème et, par suite, de l'hydrémie, d'où diminution du taux de l'urée calculée par litre de sérum ; il en résulte une baisse apparente de l'azotémie.

Pour vérifier expérimentalement l'action de l'hydrémie sur le taux de l'urée sanguine, nous avons parallèlement mesuré la dilution du sérum et calculé l'urée du sang, chez le même malade, pendant et après les œdèmes.

Voici quelques exemples qui montrent le parallélisme entre

l'urée du sérum et la concentration en albumines, évaluée par la méthode réfractométrique :

	URÉE du sérum par litre en grammes	ALBUMINES du sérum par litre en grammes
	—	—
Pern..., le 25 avril 1916.	0,33	82
— le 6 mai 1916	0,57	90
Bern..., le 23 novembre 1913	0,54	60
— le 9 décembre 1913.	0,29	54
Bour..., le 14 décembre 1913	0,29	55
— le 3 janvier 1914.	0,70	72
Mlle Ard... (voir fig. 3), le 6 mars 1913 .	0,58	52
— le 24 mars 1913 .	1,28	67
— le 24 mai 1913 .	1,46	72
— le 7 juin 1913 . .	1,04	59
— le 13 juin 1913 .	1,73	69,8

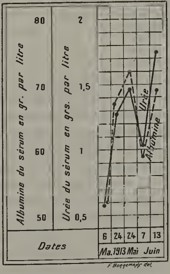


Fig. 3.

Mais si l'hydrémie a une action incontestable, au cours de certaines néphrites œdémateuses, dans l'abaissement du taux de l'urée sanguine, elle ne semble pas être le mécanisme unique pouvant éclairer le fléchissement de l'urée. Elle ne suffit pas, dans certains cas, à expliquer des baisses d'urée qui sont parfois d'un tiers ou même de près de moitié du chiffre initial ; enfin, il

existe des néphrites non chlorurémiques dont le chiffre d'albumines du sérum ne varie pas, quel que soit le régime, et qui cependant sont soumises à une baisse de l'urée sous l'influence du régime chloruré. Ainsi, un de nos malades de novembre 1913 à avril 1914 fut mis alternativement à des régimes chlorurés et à des régimes déchlorurés, sans qu'aucun œdème périphérique ou viscéral se manifestât, sans que le poids dépassât les limites d'augmentation de l'homme normal déchloruré puis chloruré, et sans que l'on constatât un rythme d'élimination en *échelons prolongés*; cependant, des alternatives d'élévation et d'abaissement du taux de l'urée furent observées sous l'influence du régime. Les chiffres suivants montrent que l'hydrémie ne pouvait être invoquée :

	URÉE du sérum en grammes	ALBUMINE du sérum en grammes
Le 11 novembre 1913.	1,27	74
Le 24 novembre 1913.	0,94	74
Le 28 novembre 1913.	0,96	70
Le 4 décembre 1913	0,73	74
Le 11 décembre 1913.	0,61	72

Le mécanisme de la dilution sanguine est donc souvent insuffisant pour expliquer entièrement les variations de l'urée dans les néphrites œdémateuses, et, d'autre part, il ne peut justifier les baisses de l'azotémie dans les néphrites sèches. Il faut, par conséquent, rechercher si l'augmentation de l'excrétion uréique n'explique pas les modifications de l'urée sanguine.

Nous avons observé que, si l'on dose systématiquement chaque jour l'urée urinaire pendant les périodes de chloruration et de déchloruration, on constate parfois, chez les azotémiques dont l'urée sanguine est influencée, une augmentation de l'élimination uréique pendant les périodes de chloruration.

Si l'excrétion uréique semble quelquefois améliorée par le régime chloruré, il faut se souvenir que cette excrétion est extrêmement capricieuse chez les néphritiques; on ne pourrait donc se fonder sur les calculs comparatifs de l'urée excrétée pour juger avec certitude la fonction d'élimination uréique. L'épreuve du coefficient uréo-sécrétoire nous offrait le moyen de reconnaître l'amélioration fonctionnelle du rein. Nous avons constaté que ce coefficient baisse après un régime chloruré.

Nous avons évalué aussi la fonction d'élimination uréique en

utilisant l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Cette épreuve a révélé, dans les cas que nous avons étudiés, une augmentation de la perméabilité rénale après la chloruration.

En résumé, deux causes interviennent pour faire baisser l'urée sanguine pendant la chloruration : l'hydrémie et l'augmentation de la perméabilité à l'urée. L'hydrémie détermine une baisse de l'urée fictive; l'augmentation de la perméabilité, une baisse réelle. Ces deux causes s'associent ou sont isolées.

Les néphrites azotémiques peuvent donc être influencées par la chloruration du régime. Cette action est loin d'être constante, mais il faut la connaître pour éviter des erreurs d'interprétation.

Nous en avons tiré les déductions suivantes :

1° Les dosages de l'urée sanguine doivent être pratiqués, autant que possible, chez des sujets soumis depuis plusieurs jours à un régime déchloruré, afin d'obtenir des résultats comparables et d'après lesquels on puisse établir un pronostic basé sur les règles établies.

2° Le régime déchloruré permet de dépister des azotémies initiales qui auraient continué à passer inaperçues si le malade était resté soumis à un régime chloruré ordinaire.

3° Chez les œdémateux, il faut tenir compte de l'hydrémie dans l'appréciation du taux réel de l'urée sanguine.

4° Si l'on obtient parfois une meilleure élimination de l'urée sous l'influence d'un régime chloruré, il ne faudrait pas cependant en conclure qu'une alimentation salée s'impose chez tout brightique azotémique. Une telle interprétation conduirait à des désastres. On verrait apparaître des œdèmes viscéraux redoutables, chez les sujets dont le rein est peu perméable aux chlorures, ou des accidents d'hypertension graves.

Il faut simplement conclure, pour le régime des azotémiques, qu'une alimentation déchlorurée ne s'impose pas systématiquement. La déchloruration dans les néphrites doit être commandée soit par l'imperméabilité rénale aux chlorures, soit par l'hypertension artérielle, mais l'azotémie seule ne semble pas justiciable du régime déchloruré. Lorsqu'on ne redoute ni les accidents d'œdèmes ni l'hypertension, on peut prescrire un régime plus ou moins chloruré aux azotémiques. On verra parfois se produire une baisse réelle de l'azotémie;

mais il faut bien savoir qu'il ne s'agit que d'une passagère amélioration fonctionnelle : le chlorure peut stimuler la fonction uréique des cellules rénales encore en voie d'intégrité, les lésions de sclérose constituée ou en voie d'organisation ne sauraient disparaître.

Conclusions. — Pour obtenir un chiffre d'urée sanguine rigoureusement exact dans des cas d'étude, il faut que le brightique soit au repos depuis quelques jours, qu'il soit soumis à un régime déchloruré et non restreint en albuminoïdes ; il faut enfin qu'il n'ait pas de gros œdèmes et qu'il n'ait pas de troubles de l'élimination aqueuse.

III. — L'hypertension artérielle permanente.

Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Thèse de Paris*, 1918.

Nous avons constaté que les *symptômes nerveux du brightisme* peuvent avoir pour origine unique l'hypertension. MM. Vaquez et Foy avaient déjà considéré, comme étant du domaine de l'hypertension, plusieurs des symptômes nerveux que nous avons constatés dans des cas de mal de Bright avec syndrome d'hypertension sans azotémie ni chlorurémie.

Il est, certes, hors de doute que l'urémie nerveuse peut être déterminée par l'azotémie. L'imprégnation des cellules de l'écorce cérébrale par l'urée, ou par les corps toxiques dont l'urée serait le témoin, peut être la cause des crises épileptiformes, de même que l'œdème cérébral, invoqué autrefois par Chantemesse et Tenneson, peut aussi en être la cause. D'autre part, l'azotémie est ordinairement à l'origine de la torpeur et du coma brightique, et l'on peut même dire, tant l'azotémie est fréquente dans les cas de torpeur et de coma, que ces symptômes doivent faire penser avant tout à la rétention azotée. Cependant l'hypertension artérielle seule peut être la cause de ces accidents nerveux.

Nous avons suivi une observation qui est tout à fait remarquable parce qu'elle montre, dans un cas d'hypertension pure, à

tour de rôle les différents symptômes d'excitation et de dépression décrits dans l'urémie nerveuse : crises épileptiformes, agitation, délire, abattement allant jusqu'à la somnolence et la torpeur.

Les méthodes nouvelles d'exploration du rein fournissent les moyens de déceler chez un très grand nombre d'hypertendus la lésion rénale qui pouvait passer inaperçue.

Quatre signes recherchés attentivement chez un hypertendu parviennent, la plupart du temps, à déceler la lésion rénale. Ce sont : l'albuminurie, la cylindrurie, l'élévation de la constante d'Ambard, enfin le rythme de la rétention chlorurée en échelons prolongés.

L'albuminurie est ordinairement transitoire, apparaissant certains jours, puis disparaissant. Elle se présente le plus souvent à l'état de traces qu'il faut rechercher avec grand soin.

Il n'est pas rare de constater des *cylindres granuleux*. Ces cylindres doivent être recherchés à différentes reprises, patiemment.

La constante d'Ambard est fréquemment élevée, comme le prouvent les observations de MM. Widal, André Weill et Laudat, Aubertin et Parvu, Lian et Chabanier; nous-même avons trouvé la constante majorée dans les trois quarts des cas. Souvent cette élévation de la constante est le seul signe décelant un trouble rénal. On conçoit tout l'intérêt de ce symptôme chez les hypertendus quand les autres épreuves d'exploration du rein restent négatives.

La recherche de la constante peut être corroborée ou remplacée par *l'épreuve de la phtaléine*.

Enfin, *l'épreuve de la chloruration*, telle que nous l'avons proposée, peut montrer une élimination en *échelons prolongés*. Cette épreuve, comme celle d'Ambard, est ici du plus haut intérêt pour révéler les altérations silencieuses du rein. L'une et l'autre, en permettant d'étudier avec une minutie particulière la fonction d'élimination chlorurée et la fonction uréo-sécrétoire, rendent les plus grands services : elles démontrent les lésions rénales qui sont à la base de l'hypertension artérielle.

Il est tout à fait exceptionnel de ne pas constater, au moins,

un de ces quatre signes, quand on les recherche d'une façon systématique dans un cas d'hypertension pure.

IV. — Étude critique des nouvelles méthodes d'exploration du fonctionnement rénal par les éliminations provoquées.

Recherches sur les épreuves d'élimination comparée de l'iodure et du lactose dans l'étude des néphrites. *Semaine méd.*, 15 juillet 1914. (En collaboration avec M. F. Widal.)

L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques. *Presse méd.*, 25 juillet 1914. (En collaboration avec MM. Widal et André Weill.)

Études sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Thèse de Paris*, 1918.

Nous avons eu pour but de faire l'analyse critique des épreuves nouvelles d'élimination provoquée : épreuves de l'iodure et du lactose et épreuve de la phénolsulfonephtaléine.

Les procédés d'examen par l'élimination de l'iodure et du lactose ont été étudiés spécialement dans les pays de langue germanique.

L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, proposée par Rowntree et Geraghty, s'est rapidement répandue en Amérique et en Angleterre.

Élimination comparée de l'iodure et du lactose.

Pour Schlayer, on pourrait distinguer les néphrites vasculaires des néphrites tubulaires, suivant le mode d'élimination de l'eau et du lactose d'une part, des chlorures et de l'iodure d'autre part. Souvent, les deux types de lésion s'associeraient, déterminant des néphrites mixtes.

Nous avons fait, avec M. Widal, une longue étude des travaux de Schlayer. Voici les conclusions auxquelles nous sommes parvenus :

Les épreuves d'élimination provoquée, préconisées par Schlayer, ne permettent pas d'établir un diagnostic anato-

mique des lésions rénales. Ce qui importe d'ailleurs dans une néphrite, ce n'est pas l'état anatomique du rein, c'est sa valeur fonctionnelle vis-à-vis des substances qu'il est chargé normalement d'éliminer, les chlorures et l'urée. Les éliminations provoquées par le lactose et l'iodure ne se superposent pas aux éliminations naturelles. Elles ne peuvent donc être utilisées dans la pratique pour rechercher, par une voie détournée, les rétentions chlorurée ou azotée dont la connaissance seule permet de porter un diagnostic physiologique des néphrites.

Les méthodes allemandes d'exploration du rein sont bien inférieures aux nouvelles méthodes françaises et elles ne sauraient leur être substituées.

L'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Parallélisme avec l'étude de l'excrétion de l'urée chez les brightiques.

Nous avons étudié l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine — proposée en Amérique par Rowntree et Geraghty — et montré quel intérêt elle présentait dans la pratique de l'examen des brightiques.

Les recherches que nous avons faites avec MM. Widal et André Weill ont porté sur des sujets normaux, des brightiques et des cardio-brightiques sans oligurie.

Nous avons recherché comparativement l'élimination de la phénolsulfonephtaléine d'une part, le chiffre d'urée du sang ainsi que le coefficient uréo-sécrétoire d'autre part. Il était, en effet, probable que la phénolsulfonephtaléine et l'urée devaient s'éliminer parallèlement, ces corps étant des substances excrémentitielles, sans *seuil*.

Nous avons constaté un parallélisme remarquable entre le coefficient uréo-sécrétoire et l'élimination de la phtaléine (voir fig. 4) :

PHTALÉINE p. 100	URÉE du sérum	COEFFICIENT uréo-sécrétoire
65	0,22	0,058 (1)
61	0,27	0,063
58	0,37	0,07
57	0,32	0,07

(1) Chiffre obtenu chez une tuberculeuse avec amylose rénale.

PHTALÉINE p. 100	URÉE du sérum	COEFFICIENT uréo-sécrétoire
55	0,41	0,078
52	0,45	0,081
50	0,40	0,085
48	0,44	0,092
47	0,54	0,088
45	0,42	0,10
44	0,41	0,107
43,5	0,45	0,11
42	0,45	0,109
41	0,40	0,108
37	0,48	0,117
35	0,30	0,12
33,5	0,48	0,125
33,5	0,49	0,129
30	0,46	0,132
28	0,50	0,135
27	0,69	0,14
26,5	0,60	0,14
24	0,94	0,165
24	0,80	0,15
23,5	0,76	0,152
20	0,61	0,16
16	0,80	0,22
12	1,38	0,279
10	1,03	0,36
9,85	0,93	0,29
9,5	1,06	0,38
7,5	1,46	0,45
7,25	1,22	0,48
5,75	1,73	0,6
4,5	2,56	0,59
Traces	2,27	0,86
Traces	2,71	0,8
Traces	2,74	1,2
Traces	2,78	1,3

Du point de vue de la pratique, l'épreuve de la phtaléine semble être, à l'heure actuelle, parmi les épreuves d'élimination provoquée, une des plus simples et des plus précises. Elle ne nécessite que deux mictions; en une heure dix elle est achevée; les résultats s'apprécient par une simple lecture, avec grande facilité; elle n'est pas soumise aux causes d'erreur qui peuvent fausser d'autres épreuves d'élimination provoquée. Enfin, ses résultats sont parallèles à ceux que donne la recherche de l'élimination uréique.

Quand le chiffre de phénolsulfonephtaléine obtenu est nor-

mal, on peut conclure que l'urée du sang et la constante d'Ambard sont normales.

Une élimination de phénolsulfonephtaléine défectueuse permet d'affirmer un trouble de l'excrétion uréique, sans que l'on puisse déterminer avec précision le degré de ce trouble Toutefois, si l'élimination est diminuée de plus de moitié, on peut en déduire

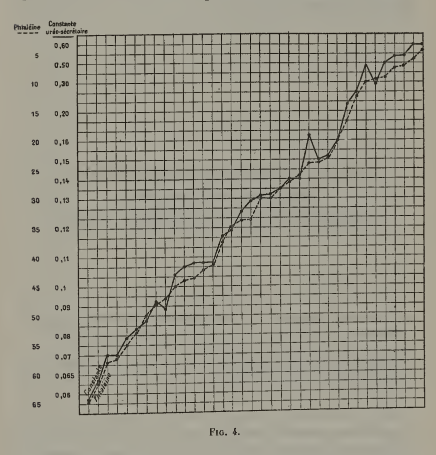


Fig. 4.

que le taux d'urée du sang dépasse notablement les limites normales. Si la phtaléine n'est éliminée qu'à l'état de traces indosables, on peut en conclure que le chiffre d'urée du sérum doit être supérieur à 2 grammes.

Ainsi, si une prise de sang est difficile ou si les conditions dans lesquelles on se trouve sont telles que des dosages chimiques ne peuvent être pratiqués, il est possible, par l'épreuve de la phta-

léine, de se rendre compte de l'état de la fonction uréo-sécrétoire.

Nos recherches sur le parallélisme entre l'excrétion uréique et l'élimination de la phtaléine ont été confirmées par les différents auteurs qui se sont occupés de cette question, en particulier par MM. Lian, Merklen, Sérane.

II

NÉPHRITES ÉPITHÉLIALES ET INTERSTITIELLES D'ORIGINE EXPÉRIMENTALE. AZOTÉMIE ET HYPERTENSION CHEZ LE LAPIN

Néphrites épithéliales et interstitielles d'origine expérimentale. Azotémie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 11 mai 1918.

Étude sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. *Thèse de Paris*, 1918.

MM. Louis Martin et Auguste Pettit ont montré qu'il était possible de déterminer, chez les lapins, de la sclérose rénale et hépatique en modifiant le régime de ces animaux. L'alimentation par la poudre de lait provoque des lésions du foie et du rein qui s'accompagnent de symptômes urinaires et d'azotémie.

Il nous a paru intéressant de reprendre les expériences de MM. L. Martin et A. Pettit et d'étudier certains points de ces néphrites expérimentales.

Nos essais ont porté uniquement sur des lapins dont l'état général était excellent et qui ne présentaient ni troubles uri-

naires, ni urée élevée dans le sérum. (Le taux de l'urée sanguine d'un lapin normal est inférieur à 0 gr. 50 par litre.)

Nous avons alimenté les lapins avec de la poudre de lait ou de la poudre de viande.

Nos lapins ont eu une survie d'une durée variable : deux, trois ou quatre semaines; neuf semaines; trois mois; trois mois et demi; quatre mois; cinq mois même. Les symptômes constatés furent de l'albumine, des cylindres et du sucre dans les urines, de la rétention azotée dans le sang.

L'azotémie s'observa dans tous les cas. Après quelques jours d'un régime d'albuminoïdes animales apparaissait une augmentation de l'urée du sérum.

L'évolution de l'azotémie fut variable. Des lapins moururent en période de néphrite aiguë avec un taux d'urée dépassant 1 gramme. D'autres survécurent plusieurs semaines ou plusieurs mois; la néphrite évolua vers la chronicité; l'azotémie resta dans des chiffres faibles ou atteignit et dépassa 1 gramme.

On pouvait se demander si l'azotémie n'était pas imputable à une désintégration des tissus de l'animal, due à l'autophagie qui se serait produite par suite de l'alimentation déficiente. Il se serait agi d'un mécanisme analogue à celui qui s'observe dans l'athrepsie ou à la période terminale des grandes azotémies. Mais cette pathogénie ne peut être adoptée; les lapins se nourrissaient bien; plusieurs moururent sans avoir diminué de poids, certains mêmes avaient engraissé.

D'autre part, on ne peut expliquer l'azotémie par une incapacité du rein à éliminer la grande quantité d'albuminoïdes contenue dans l'alimentation par la poudre de lait ou par la poudre de viande : nous avons vu l'azotémie persister chez un lapin que nous avions remis, après le régime d'albuminoïdes animales, au régime végétarien.

La rétention d'urée est donc imputable à une néphrite qui s'est toujours vérifiée à l'examen histologique *post mortem*.

Il est un symptôme que nous avons étudié chez plusieurs lapins et qui, croyons-nous, n'avait pas encore été recherché d'une façon suivie dans les néphrites expérimentales : l'élévation de la tension artérielle.

Pour étudier la T. A. systématiquement, il n'était pas possible d'utiliser les appareils de physiologie qui mettent une artère de l'animal

en communication directe avec un manomètre inscripteur; ces appareils ne permettent pas de prendre la T. A. plusieurs fois de suite, comme nous en avions l'intention. Nous avons donc fait construire, avec notre collègue et ami Paul Truffert, une petite poche en caoutchouc pouvant se gonfler et s'adapter à une cuisse de lapin. Nous mettions cette poche en communication avec un oscillomètre de Pachon.

Pour prendre la T. A. d'un lapin, nous fixions l'animal sur un appareil de Latapie, en ayant soin de ne pas comprimer ses membres, et nous adaptions un coussinet dans la région lombaire pour que le lapin fût dans un plan parfaitement horizontal. L'animal maintenu dans cette position, nous mettions la poche de caoutchouc autour de la cuisse. Pour la prise de la tension, il y a deux remarques à faire : 1° il ne faut pas s'attendre à constater de fortes amplitudes d'oscillation de l'aiguille comme on en constate en prenant la T. A. chez l'homme; 2° on doit se méfier des trémulations fibrillaires des muscles qui peuvent faire osciller l'aiguille; ces oscillations, étant irrégulières et inégales, se distinguent facilement des oscillations communiquées par l'artère; chez certains animaux, cependant, les trémulations sont telles que la T. A. ne peut être prise.

Les résultats ne sont que comparativement exacts, des résultats intrinséquement exacts ne pouvant être obtenus chez le lapin qu'avec des appareils mettant une artère en communication directe avec un manomètre inscripteur.

Nous désirons signaler seulement qu'en nous plaçant toujours dans les mêmes conditions d'expérience, nous avons constaté chez certains lapins néphritiques une élévation de tension de 1 cm.2, 1 cm. 7, 2 cm. 7, 3 centimètres à l'oscillomètre. Parfois, à l'autopsie de ces lapins, il existait une hypertrophie du ventricule gauche du cœur.

Il peut donc se manifester dans les néphrites expérimentales un syndrome d'hypertension comparable à celui qu'on observe dans les néphrites humaines.

L'étude histopathologique des reins de lapins morts après un régime d'albumines animales est des plus intéressantes (voir planches).

Lésions cellulaires et congestion représentant le premier stade de la néphrite. On constate de la dégénérescence granuleuse des cellules des tubes; des cylindres hyalins, granuleux ou hématiques et des cellules desquamées dans la lumière des tubes; de la congestion ou de l'œdème des glomérules; enfin des hémorragies intertubulaires.

A un stade plus avancé apparaît le début de la sclérose. Le tissu conjonctif du rein s'hyperplasie. On observe par places des travées de tissu fibreux et de cellules embryonnaires.

Ces travées irradient, le plus souvent, de la capsule épaissie

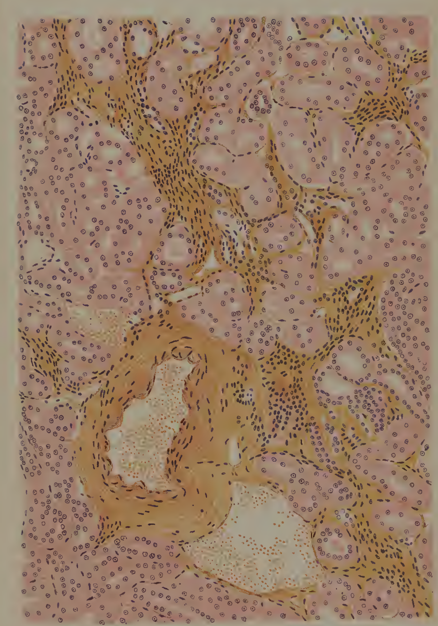
SCLÉROSE RÉNALE EXPÉRIMENTALE



Gr $\frac{280}{1}$

Ch Constantin del et lith Imp Lafontaine

SCLÉROSE RÉNALE EXPÉRIMENTALE



Gr. $\frac{230}{1}$

Ch Constantin del et lith

Imp Lafontaine

vers l'intérieur du parenchyme rénal, entourant, en totalité ou en partie, des tubes et des glomérules ; on voit même parfois des tubes que la sclérose rétrécit et étouffe. Certains glomérules sont envahis de cellules rondes.

Nous avons vu, dans un cas, d'une façon des plus manifestes, le tissu fibreux prendre naissance au niveau des vaisseaux. Les artères, d'où semblait émaner le tissu fibreux, étaient atteintes d'artérite.

Il résulte de nos examens histologiques que la sclérose est à point de départ soit capsulaire, soit vasculaire.

Ces expériences sur le lapin font assister à la transformation de la néphrite épithéliale en néphrite interstitielle.

Les lésions hépatiques concomitantes sont soit de la dégénérescence graisseuse des cellules, soit des hémorragies entre les travées hépatiques, soit enfin de la sclérose centro- et périlobulaire. La sclérose est surtout accentuée dans les espaces portes.

On ne peut qu'émettre des hypothèses sur la pathogénie de ces lésions du rein et du foie.

Quelle que soit la pathogénie, il est intéressant d'observer qu'en transformant l'alimentation d'un animal dont l'organisme est accoutumé à assimiler et à éliminer un régime spécialisé, tel que le régime végétarien, on détermine des lésions hépatiques et rénales parvenant même au stade de sclérose. Il est enfin remarquable de constater que l'on peut provoquer expérimentalement des rétentions azotées comparables à celles des néphrites humaines.

III

NÉPHRITES SYPHILITIQUES AIGUËS

Pathologie médicale, t. IV. Maladies des reins (Ch. Syphilis rénale). Masson, édit.

Néphrites syphilitiques aiguës. *Journal des Praticiens*, 29 janvier 1921.

Nous avons insisté sur le fait que l'œdème est très souvent irréductible dans les néphrites syphilitiques, même sous l'influence d'un régime déchloruré et d'une thérapeutique déchlorurante. Cette irréductibilité est, pour nous, un des caractères de la néphrite syphilitique. On n'a d'action sur ces œdèmes que par la thérapeutique antisyphilitique.

Nous avons insisté, d'autre part, sur l'action que l'on peut avoir dans ces néphrites syphilitiques par le traitement spécifique, en particulier par les injections fréquemment répétées de petites doses de novarsénobenzol, en examinant si l'albuminurie n'augmente pas, s'il n'y a pas oligurie plus prononcée, enfin, si le chiffre d'urée sanguine ne croît pas.

Il ne faut pas se contenter de quelques injections arsenicales. Après les premières injections, si aucune amélioration n'est obtenue, on ne doit pas désespérer; on doit s'acharner, continuer, malgré tout, le traitement et, bien souvent, on obtiendra ainsi une amélioration des plus manifestes.

C'est par un traitement prolongé, bien conduit, en surveillant attentivement l'évolution de la néphrite, que l'on peut espérer les plus beaux résultats de la thérapeutique par les arsénobenzols. Il faut agir prudemment et patiemment.

IV

SPIROCHÈTES OBSERVÉS DANS DES REINS DE NÉPHRITES AIGUËS OU CHRONIQUES

Sur l'histo-microbiologie des néphrites syphilitiques. *Soc. de Biol.*, séance du 14 décembre 1912. (En collaboration avec MM. Le Play et Sézary.)

Avec MM. Le Play et Sézary nous avons imprégné à l'argent, selon la méthode de Bertarelli et Volpino, des fragments de reins provenant de sujets morts de néphrites aiguës ou chroniques. *Ces sujets n'étaient pas syphilitiques* (antécédents et stigmates nuls, réaction de Wassermann négative dans les cas où elle a été pratiquée); il s'agissait de saturnins, d'artérioscléreux et d'un tuberculeux de dix-neuf ans atteint de néphrite parenchymateuse.

Nous avons mis en évidence, dans l'exsudat albumineux et dans les cylindres homogènes qui occupent la lumière des tubes urinaires sécréteurs et excréteurs, des filaments fortement imprégnés en noir, manifestement linéaires et non composés de ces granulations juxtaposées que donne parfois le précipité argentique. Certains de ces filaments sont accolés aux cellules bordantes.

Quelques-uns sont très fins et présentent des spires étroites et régulières; ces types, rares, mais indéniables, simulent le tréponème de la syphilis.

A côté d'eux, on en voit de plus nombreux, qui sont épais, sinueux, irrégulièrement spiralés.

Ces filaments sont tantôt isolés, tantôt groupés dans certaines

régions et particulièrement dans la substance corticale. Nous n'en avons trouvé ni dans le tissu interstitiel, ni dans les glomérules, ni dans les parois vasculaires.

Par leur forme, ils rappellent le tréponème. Les premiers types prêtent particulièrement à la confusion et, à côté d'eux, les seconds pourraient être considérés comme des spirilles déformés par leur séjour dans le liquide urinaire. La difficulté du diagnostic nous a été confirmée par le Professeur Hoffmann, auquel nous avons montré nos préparations.

Or, nous croyons, étant données d'une part la fréquence avec laquelle nous les avons retrouvées dans les néphrites et la rareté du tréponème dans les lésions viscérales syphilitiques, d'autre part leur présence dans des néphrites non syphilitiques, que ces filaments doivent être radicalement distingués du tréponème. Leur nature même nous échappe : ils sont invisibles après coloration à l'hématéine-éosine ; l'orcéine ne les teinte pas (ce qui élimine leur nature élastique); peut-être s'agit-il de filaments chromatiniens provenant de noyaux détruits, peut-être aussi de micro-organismes non déterminés.

Quoi qu'il en soit, l'imprégnation argentique de l'aorte, des artères, du foie, des surrénales, ne montre rien de semblable ; la même confusion ne peut donc exister dans ces organes.

La cause d'erreur que nous signalons nous paraît utile à retenir. Dans certaines observations de néphrite syphilitique de l'adulte on a signalé, en effet, la présence de tréponèmes, soit dans les urines (Hirschberg, Mac Lennan, Dreyer et Toepel, Barth et Michaux), soit dans les coupes du rein (Le Play et Sézary, Faroy). Or, dans beaucoup de ces cas, si ce n'est dans tous, il est très probable qu'il s'agissait des filaments que nous venons de décrire.

Il faut donc tenir pour non convaincants les cas analogues où des filaments spiralés se trouveraient uniquement dans les tubes urinaires, contre les cellules bordantes et dans les cylindres, alors qu'ils feraient défaut dans le tissu interstitiel, les glomérules ou les parois vasculaires. Des localisations parenchymateuses plus intimes, comme on les a constatées dans la syphilis héréditaire du rein, un aspect moins atypique constitueraient au contraire des arguments en faveur de l'authenticité des tréponèmes.

On voit aussi combien il faut être prudent dans l'interpré-

tation des filaments spiralés que l'on peut trouver dans les urines des syphilitiques.

Deux auteurs japonais, Yutaka Kou et Tomomitsu Watabiki, ont retrouvé, depuis nos recherches, ces filaments spiralés dans des coupes de néphrite.

En ces dernières années, on a appris à connaître les spirochètes pathogènes et non pathogènes de l'urine. Aussi est-il intéressant de rappeler ces faits constatés par nous dès 1912.

II

ÉTUDES SUR L'ANAPHYLAXIE

I. — L'antianaphylaxie digestive.

Traitement skeptophylactique et désensibilisateur des manifestations anaphylactiques par la peptone.

Etude physio-pathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaires. *Presse méd.*, 23 novembre 1916. (En collaboration avec M. Pagniez.)

Nouvelles observations d'antianaphylaxie digestive. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 6 juin 1919. (En collaboration avec M. Pagniez.)

Antianaphylaxie digestive. Traitement de certaines urticaires et dermatoses. *Ann. de dermat. et de syphiligraphie*, octobre 1920. (En collaboration avec M. Pagniez.)

L'antianaphylaxie digestive. *Ann. de méd.*, octobre 1920. (En collaboration avec M. Pagniez.)

L'antianaphylaxie (Étude générale. Pathogénie). *Rapport au XVe Congrès français de médecine*, Strasbourg, 1921. (En collaboration avec MM. F. Widal et Abrami.)

Essai d'une thérapeutique préventive de certaines migraines. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 3 avril 1919. (En collaboration avec MM. Pagniez et Nast.)

La migraine (La peptonothérapie préprandiale). *Thèse* de A. Nast, *Paris*, 1922. (Observations IX, XI, XIII, XIV, XVII.)

Migraines et anaphylaxie. *La Médecine*, février 1923.

Origine anaphylactique de certaines crises d'hydrorrhée nasale. Traitement antianaphylactique. *Presse méd.*, 24 septembre 1921. (En collaboration avec MM. J. Haguenau et Watelet.)

La peptonothérapie dans l'érythrose post-prandiale. *Bull. méd.*, 27 septembre 1922. (En collaboration avec M. E. Fatou.)

Nous avons proposé avec M. Pagniez une méthode générale de traitement des accidents anaphylactiques. Depuis nos premières recherches, cette méthode est devenue d'un usage courant dans le traitement de l'urticaire, de la migraine, de certaines

dermatoses et d'un grand nombre d'accidents relevant de l'anaphylaxie.

Nous rappellerons brièvement l'observation du malade qui fit l'objet de nos premières recherches d'où est découlée cette méthode antianaphylactique.

En 1916, nous avons observé avec M. Pagniez un homme de vingt-neuf ans qui, en mars 1915, fut pris brusquement d'accidents urticariens. Ces accidents évoluèrent au début suivant le type classique de la maladie de Quincke : œdèmes localisés, siégeant de préférence à la face, tuméfiant l'œil, l'oreille, la moitié du front ou la moitié du cou, durant plusieurs heures et s'effaçant peu à peu sans laisser de traces.

A dater de ce moment, le malade est atteint d'urticaire chronique. Pas un jour ne se passe sans qu'il ait quelque accident cutané.

Ce qu'on savait des causes de l'urticaire nous incita à chercher avant tout s'il n'existait aucune relation entre l'alimentation et l'apparition des phénomènes cutanés chez notre malade. Une série d'essais nous amena bientôt à cette conclusion que l'urticaire était bien, malgré l'apparence, d'origine alimentaire. En effet, mis à la diète hydrique pendant soixante-douze heures, le malade n'avait aucun accident : ni placards urticariens, ni prurit. Soumis à une alimentation mixte, il avait son urticaire habituelle ; soumis à une alimentation végétale, il avait une urticaire moyenne; soumis au lait et aux œufs, il avait une urticaire violente. Les aliments hydro-carbonés ne donnaient lieu à aucun accident, pas plus que la diète hydrique.

L'urticaire était donc bien d'origine alimentaire, mais, fait remarquable, elle se produisait après l'ingestion de toutes les albumines, aussi bien végétales qu'animales; les albumines animales avaient seulement la particularité de provoquer une urticaire plus accusée. On comprend dès lors que le malade n'ait pu lui-même établir l'origine alimentaire de ses accidents, les essais de régime végétarien qu'il avait effectués n'ayant pu amener qu'une diminution dans l'importance des manifestations de la maladie.

Ceci étant établi, nous nous sommes demandé si les crises d'urticaire étaient accompagnées ou précédées de modifications humorales.

Nous avons tout d'abord recherché s'il se produisait, après l'ingestion d'albumines végétales, les deux modifications vasculo-

sanguines esssentielles qui se constatent dans les phénomènes d'ordre anaphylactique et que MM. Widal, Abrami, Brissaud, Joltrain décelèrent pour la première fois dans l'urticaire : la diminution des leucocytes en circulation dans le sang et la chute de la pression artérielle. Nous avons observé ces deux phénomènes de la façon la plus nette.

En possession de ces données, nous avons cherché à reproduire une crise analogue après l'ingestion d'albumines animales. Afin que le sujet ne fût pas en puissance d'accidents urticariens au moment de l'expérience, nous l'avions soumis à un jeûne préalable de trois jours pendant lesquels il n'absorbait que de l'eau. Le repas d'albumine se composa de trois œufs et un litre de lait. La crise vasculo-sanguine survint : chute considérable des leucocytes et de la tension artérielle. Vingt minutes après, la crise d'urticaire éclata, sous forme de trois placards d'urticaire de grande dimension. La crise cutanée se poursuivit les heures suivantes, cependant que les leucocytes et la pression revenaient à un taux normal.

De ces deux expériences, on était en droit de conclure que l'ingestion d'albumines animales ou végétales provoquait une crise vasculo-sanguine d'ordre anaphylactique. Cette crise vasculo-sanguine, dénommée par M. Widal et ses élèves *crise hémoclasique*, précède la crise cutanée.

Seules les albumines déterminaient la crise cutanée que préludait la crise hémoclasique. Si le sujet ingérait des aliments d'où les albumines étaient exclues, non seulement la crise hémoclasique et la crise cutanée ne se manifestaient pas, mais la leucocytose et l'élévation de la tension artérielle apparaissaient, ainsi qu'il est de règle chez l'individu normal pendant la période digestive.

Nous avons recherché si, en plus de la baisse leucocytaire et de la chute de la tension artérielle, il était possible de déceler, au cours de la crise hémoclasique, d'autres phénomènes.

Le pourcentage leucocytaire a montré qu'il se produisait pendant la crise une inversion de la formule leucocytaire. Au cours d'un repas de sucre, nous n'avons pas constaté cette inversion de la formule leucocytaire.

Nous n'avons pas étudié d'une façon systématique, d'heure en heure, les troubles de la coagulation sanguine. Mais, des quelques essais que nous avons effectués, on peut conclure qu'au moment de la crise la coagulation était plus rapide.

Nous avons, en outre, recherché dans le sérum la présence de précipitines vis-à-vis de l'ovalbumine. Nous avons employé une solution d'ovalbumine à 10 °/₀ dans l'eau salée physiologique. Nous mélangions une partie de sérum et neuf parties de la solution. Les tubes étaient placés à l'étuve pendant cinq heures puis conservés à la température du laboratoire.

Chez notre malade, on constatait que d'une façon régulière le sérum mis en présence de la solution d'ovalbumine déterminait un trouble et, après vingt-quatre heures, un précipité. Celui-ci était très accusé quand le malade était en période de digestion d'ovalbumine ; il l'était beaucoup moins pendant la digestion d'albumines végétales ou de sucre (1).

Le mode d'apparition et la nature des accidents une fois précisés, la question d'amener leur suppression se posait.

Diverses tentatives de traitement furent faites chez notre malade sans aucun succès. La médication par le chorure de calcium, l'adrénaline en injections, l'autohémothérapie, les régimes ne donnèrent aucun résultat.

L'application à notre cas des données qu'on possède sur l'antianaphylaxie, depuis les travaux de M. Besredka, nous a amené, avec M. Pagniez, à une thérapeutique très simple, très efficace, et qu'il nous reste à exposer maintenant.

On sait que, pour un animal en état d'anaphylaxie, l'injection d'une dose n de la substance vis-à-vis de laquelle il est sensibilisé entraîne immédiatement l'apparition d'accidents violents. Si, au lieu d'injecter à l'animal cette dose n, on lui injecte, comme l'a montré M. Besredka, une quantité minima, le centième de la dose utile par exemple, non seulement les accidents ne se produisent pas, mais, de plus, l'animal est immunisé vis-à-vis de l'injection de la dose n, celle-ci ne donne plus lieu à la production d'aucun accident.

On pouvait se demander si, en faisant ingérer à notre malade avant ses repas une petite quantité des aliments qui chez lui provoquaient l'urticaire, on ne lui permettrait pas de bénéficier des réactions de l'antianaphylaxie.

Le résultat dans cette voie a dépassé notre attente et, dès le

(1) Nous avons fait, dans la suite, soit avec M. Pagniez, soit par M. Haguenau, de très nombreuses recherches de précipitine dans le sang des sujets sensibilisés. Ces recherches ne nous ont pas permis d'aboutir à des résultats dont on puisse déduire une loi générale.

premier essai, il a été reconnu qu'on pouvait effectivement s'opposer par ce procédé si simple à l'apparition des accidents d'urticaire. Le 29 septembre, le malade ingère, à 9 h. 30, 2 grammes de pain et 6 grammes de pommes de terre cuites à l'eau. A 10 h. 30, il prend un repas composé de 200 grammes de pommes de terre, 100 grammes de haricots, 2 bananes, 200 grammes de pain et 250 grammes de vin. Dans les heures qui suivent il ne ressent aucun prurit et aucun élément d'urticaire n'apparaît.

Au repas du soir on observe la même technique avec un résultat identique.

Les expériences que nous avons alors instituées en partant de cette première constatation nous ont amené aux conclusions suivantes :

L'ingestion de pain seul avant un repas de végétaux n'est pas suffisante pour préserver le sujet. De même l'ingestion de lait n'est pas suffisante pour neutraliser l'effet nocif de la viande. L'ingestion de pommes de terre n'est pas suffisante non plus vis-à-vis de la viande. Pour éviter l'apparition d'urticaire, c'est-à-dire les accidents anaphylactiques, il faut que le malade ingère une petite quantité d'aliments analogues à ceux qui composeront son repas. Il y a même une certaine spécificité d'après laquelle la protection vis-à-vis des albumines animales n'est réalisée de façon exacte que par les albumines animales de même nature, et la protection vis-à-vis des albumines végétales que par les albumines végétales.

Ce fait est de haut intérêt au point de vue théorique et le procédé thérapeutique constituait déjà une acquisition précieuse. Toutefois, il en résultait dans l'application une sujétion incommode pour le malade. Aussi était-il intéressant de chercher si les produits albuminoïdes dérivés, en l'espèce les peptones, n'étaient pas susceptibles de remplacer les aliments en nature dans leur rôle protecteur. L'expérience a montré qu'il en était bien ainsi et, en prenant une heure avant le repas un cachet de 50 centigrammes de peptone, le malade a pu, non seulement ingérer impunément des repas de légumes et de pain, mais même le régime commun des hôpitaux, y compris les aliments qui présentaient pour lui le caractère le plus nocif, le lait et les œufs.

Pour compléter l'observation il restait à établir si, en même temps que l'urticaire, la crise vasculo-sanguine avait été sup-

primée par l'ingestion préalable de peptone. C'est ce que nous constatâmes : le repas, précédé de l'ingestion de peptone, n'amena plus ni leucopénie, ni chute de la pression. Le chiffre des globules blancs, au contraire, s'éleva dans les heures qui suivirent le repas, c'est-à-dire que le sujet se comportait absolument comme un sujet normal : il présentait la leucocytose digestive classique. De même, la formule leucocytaire restait normale, le chiffre des polynucléaires ne variant pas. La tension sanguine ne subit que de légères modifications qui se traduisirent par une augmentation minime quatre heures après le repas. Enfin, les précipitines n'existèrent que pendant la période digestive : le sang recueilli avant le repas et le sang recueilli une heure après donnèrent un sérum qui, mélangé à la solution d'ovalbumine, ne produisit aucun précipité ni aucun trouble.

Tout repas qui n'était pas précédé de l'ingestion de 0 gr. 50 de peptone s'accompagnait d'une crise urticarienne.

Après quelques semaines de ce traitement skeptophylactique, le malade fut désensibilisé. Il put ingérer impunément un repas d'albumines sans prendre le cachet de peptone préalable.

Cette observation montrait que l'on était en présence d'une méthode à la fois skeptophylactique et désensibilisatrice vis-à-vis des accidents d'anaphylaxie digestive.

De cette étude résultaient deux méthodes de traitement des troubles produits par l'anaphylaxie digestive :

1° Une skeptophylaxie spécifique par ingestion préalable d'une petite dose du produit nocif ;

2° Une skeptophylaxie non spécifique par ingestion préalable d'albumines hétérogènes banales (peptones). Cette skeptophylaxie est en même temps désensibilisatrice.

Antianaphylaxie par ingestion préalable d'une petite dose du produit nocif (aliment, médicament). — Quand on a affaire à une anaphylaxie bien déterminée, on peut obtenir d'excellents résultats par l'ingestion préalable d'une petite quantité du même aliment (lait, œuf, crustacé, etc.), ou du même médicament (quinine, antipyrine, etc.).

Nous avons publié avec M. Pagniez, à la Société médicale des Hôpitaux, le cas d'un jeune homme qui avait, depuis l'âge de douze ans, des crises d'urticaire à la suite de toute ingestion de homard, de langouste, de crabe ou de bouillabaisse. Ce jeune

homme, grand amateur de crustacés, n'a plus eu aucun accident à dater du moment où il a eu soin, sur nos indications, d'ingérer, une heure avant un repas comprenant du homard, une quantité minime de homard, ou bien, avant un repas comprenant de la langouste, une quantité minime de langouste (gros comme un dé à coudre). L'efficacité de la méthode a été prouvée par le fait qu'ayant une fois essayé de manger comme auparavant du homard sans petit repas préalable, il eut aussitôt une forte crise d'urticaire.

Dans plusieurs cas, chez des sujets en état d'anaphylaxie pour les œufs, nous avons constaté l'action préventive de l'ingestion préalable d'une petite quantité d'œuf.

L'un de ces sujets présentait, quelques minutes après l'ingestion d'œuf, des accidents cutanés et généraux violents, se prolongeant pendant un temps variable. En lui faisant ingérer une très minime quantité d'œuf, 6 gouttes de blanc et 6 gouttes de jaune, avant un repas comprenant deux œufs, nous avons empêché presque complètement l'éclosion des accidents.

Un autre sujet était extrêmement sensible à l'ingestion d'œuf cru, à tel point que, depuis plus de vingt ans, il avait soin de s'en abstenir, chaque infraction ayant été suivie de crises gastro-intestinales très pénibles. Se décidant à essayer la méthode antianaphylactique il fit, par mesure de précaution, deux ingestions de petite dose, l'une à 10 h. 30, l'autre à 11 h. 30, de 3 grammes environ chaque, d'une crème très riche en œufs. A 12 h. 30, il ingéra 80 grammes de crème et n'éprouva dans les heures suivantes aucun malaise.

Il est donc hors de doute que, dans les cas d'anaphylaxie pour un aliment déterminé, la méthode du petit repas préalable, fait avec le même aliment, est d'une parfaite efficacité et est susceptible de donner d'excellents résultats. Tel sujet, qui ne pouvait ingérer sans accidents un aliment déterminé, peut facilement, grâce à ce procédé, être immunisé pour un repas.

Dans les cas d'intolérance pour les médicaments, l'antianaphylaxie digestive a pu être mise en évidence avec la plus grande netteté. Héran et Saint-Girons, appliquant notre technique dans un cas d'anaphylaxie à la quinine caractérisée par de l'intolérance absolue et de l'urticaire, ont fait ingérer à leur sujet 5 milligrammes de sulfate de quinine, une heure et demie avant la prise de la dose de quinine habituellement déchaînante

(0 gr. 40). Les accidents ont ainsi été parfaitement évités.

O'Malley et de Wayne ont, aux États-Unis, appliqué cette méthode avec succès dans deux cas d'intolérance pour la quinine. Dans l'un, cinq minutes après l'ingestion de quinine, survenait un érythème rouge vif, d'abord localisé à la face et aux mains, puis généralisé, accompagné d'un vif prurit, de dyspnée et de céphalée. Le malade était incapable de prendre sans accidents plus de 0 gr. 03 de quinine. L'ingestion préalable de 5 milligrammes de sulfate de quinine permit d'emblée de lui faire ingérer 0 gr. 10 de quinine. En continuant la même technique et en augmentant progressivement la deuxième dose, les auteurs ont pu faire ingérer au dixième jour à leur sujet 2 grammes sans accidents. Dans les deux cas, les malades réagissaient violemment à la cutiréaction pratiquée avec un sel de quinine. Peu à peu cette sensibilité cutanée s'effaça, à mesure que les doses de quinine ingérées étaient plus élevées.

Chez une malade sensibilisée à l'antipyrine, que nous avons étudiée avec M. Widal, nous avons obtenu une action skeptophylactique très nette en donnant à ingérer à cette malade, avant une forte dose d'antipyrine nocive pour elle, 1 centigramme d'antipyrine, dose que nous avions préalablement reconnue inoffensive.

Ainsi on pourra s'opposer, dans de très nombreux cas, aux accidents d'anaphylaxie digestive en faisant ingérer préalablement une petite dose du produit nocif.

Antianaphylaxie par ingestion préalable d'une petite dose de peptone. — Quand on est en présence d'un cas d'anaphylaxie alimentaire complexe, déterminée par des protéines variées, on remplace l'ingestion préalable des mêmes aliments à petite dose, par l'ingestion de dérivés albuminoïdiques, peptones.

Cette méthode est non seulement skeptophylactique, elle peut être aussi désensibilisatrice. Si on utilise, pendant plusieurs jours de suite, la peptonothérapie une heure avant le repas, chez certains sujets sensibilisés, non seulement la crise anaphylactique n'apparaît pas, mais, au bout d'un certain temps, le sujet se désensibilise et l'on peut supprimer la peptone sans qu'éclatent à nouveau les accidents anaphylactiques.

Nous allons passer en revue les différents accidents anaphylactiques dans lesquels la peptonothérapie par voie digestive a été utilisée.

Urticaire et maladie de Quincke. — Quand il s'agit d'accidents d'urticaire nettement d'origine alimentaire, la prise avant les repas d'un cachet de peptone donne habituellement de bons résultats. On peut même en obtenir dans des cas où la nature alimentaire des accidents n'apparaît pas évidente; on conçoit d'ailleurs que, quand un sujet est devenu sensible à l'ingestion, non seulement des albumines animales, mais aussi des albumines végétales, il soit fort difficile par des essais de régime d'attribuer aux manifestations cutanées leur véritable origine.

Les observations suivantes fixeront sur la façon d'appliquer la méthode.

En juin 1919, à la *Société médicale des Hôpitaux*, nous avons rapporté le cas d'un médecin atteint d'urticaire du type de la maladie de Quincke. Les poussées d'urticaire se succédaient sans interruption depuis un mois. Il prit alors un cachet de 0 gr. 50 de peptone une heure avant chaque repas. Deux poussées d'œdème, notablement moins aiguës, survinrent encore pendant les huit premiers jours du traitement. Les crises disparurent ensuite définitivement. Le traitement fut encore continué quinze jours, puis cessé. Cette maladie de Quincke, pendant un an que le malade fut soumis à l'observation, ne récidiva pas.

Dans le même travail, nous avons rapporté l'observation d'une dame atteinte d'urticaire à répétition depuis deux ans qui, par l'ingestion de 0 gr. 50 de peptone une heure avant les repas, parvint à éviter tout accident. Quand elle négligeait de recourir aux cachets préventifs, elle avait des poussées d'urticaire.

Nous citerons encore, à titre d'exemple, l'observation d'une dame de trente-sept ans, qui, depuis l'âge de dix ans, sauf pendant une grossesse à dix-neuf ans et pendant les quatre années consécutives, avait tous les jours, quand elle prenait une alimentation normale, une poussée d'urticaire survenant une heure après les repas. Elle incriminait les œufs (sauf les œufs à la coque peu cuits), les poissons, les crustacés, le veau, les sauces épicées, les fraises, les framboises, le vin, l'alcool. Quand elle se soumettait pendant plusieurs jours de suite à un régime composé d'œufs à la coque peu cuits, de pâtes, de viandes grillées (sauf le veau), de pommes de terre cuites au four, elle voyait l'urticaire progressivement disparaître. Mais, après ce régime, quand elle reprenait une alimentation ordinaire, les crises revenaient beaucoup plus fortes qu'avant; à cause de cela elle avait renoncé aux régimes spéciaux. En juin 1919, nous lui conseillons de prendre 0 gr. 50 de peptone une heure avant chacun des deux principaux repas (comme le petit repas du matin n'était pas susceptible, affirmait-elle, de lui donner de l'urticaire, nous ne conseillâmes pas la peptone préventive avant ce petit repas). Pendant trois semaines elle fit,

après l'ingestion de peptone Byla, des repas composés des aliments pour elle les plus nocifs, tels que homard, tourteau de mer, et jamais elle ne vit survenir de crise d'urticaire. Les seules fois où des poussées d'urticaire apparurent, ce fut après des repas qui n'avaient pas été précédés du cachet de peptone. Au bout de trois semaines, elle cessa la peptone. Bien qu'elle ne fît plus attention à la composition de ses repas, jamais plus l'urticaire ne réapparut. Il semble donc bien qu'elle ait été désensibilisée.

Nous pourrions citer encore d'autres observations non moins démonstratives où des crises d'urticaire provoquées par l'ingestion d'albumines diverses furent empêchées radicalement par l'ingestion d'un cachet de peptone une heure avant le repas, et d'autres observations où les crises furent atténuées par cette thérapeutique préventive puis disparurent.

Dans l'urticaire cette méthode de traitement est maintenant d'un usage courant.

Certains prurits. — M. Louis Ramond nous a communiqué deux cas remarquables de prurit sans cause connue, datant de quatre et cinq ans, qui disparurent sous l'action de la peptone ingérée avant les repas. Voici le résumé d'une de ces observations : Mme X...., cinquante-deux ans, souffre, depuis la ménopause survenue à quarante-huit ans, d'un prurit intolérable survenant surtout l'après-midi entre 5 et 7 heures et dans la nuit. Il n'existe aucune lésion cutanée, ni papule prurigineuse, ni plaques d'urticaire. De nombreux dermatologistes ont été consultés; aucun traitement externe ou interne n'a amené de soulagement. L'opothérapie ovarienne a échoué. Le 20 février 1919 les cachets de peptone sont prescrits une heure avant les repas. En quinze jours, l'amélioration est remarquable; en un mois, le prurit diparaît. Fin novembre 1919 la malade est revue; jamais le prurit n'avait reparu.

Nous avons observé nous-même plusieurs cas de prurit sans cause connue, qui disparurent par la peptonothérapie.

Eczéma. — Dans certains cas d'eczéma, rares d'ailleurs, surtout chez l'enfant, on a pu obtenir un bon effet de la peptonothérapie.

Erythrose post-prandiale. — Parmi les troubles qui sont en rapport avec le passage dans la circulation de protéines de

digestion incomplète (Widal, Abrami et Iancovesco), nous avons particulièrement étudié l'érythrose post-prandiale.

Il n'est pas rare de rencontrer des sujets, des femmes en général, qui présentent une rougeur marquée de la face après les repas, manifestation que, le plus souvent, ne peuvent faire céder ni les régimes les plus stricts, ni les prescriptions les plus variées.

Nous avons pu mettre en évidence, chez une de nos érythrosiques, après un repas d'albumines, une crise leucocytaire des plus nettes, s'accompagnant d'érythrose faciale; les troubles humoraux et les signes cliniques évoluaient parallèlement. Un repas identique, précédé une heure avant d'un cachet de peptone, ne fut suivi ni de chute leucocytaire, ni d'érythrose. Il était ainsi démontré, d'une part, que l'érythrose faciale s'accompagne d'une crise leucocytaire, témoignage du passage dans la circulation d'albumines incomplètement désintégrées, d'autre part, que la crise humorale et la crise cutanée peuvent être empêchées par l'administration préventive de la peptone.

Cette observation et d'autres nous ont donné la preuve que très souvent l'érythrose faciale pouvait être efficacement combattue par la peptonothérapie Généralement, l'effet est rapide; dès les premiers jours, les rougeurs diminuent d'intensité ou disparaissent. Le traitement préventif, après quelques jours ou semaines, peut être suspendu sans que l'érythrose se manifeste à nouveau; cependant, au bout de quelque temps, souvent on la voit réapparaître; il suffit alors de faire une nouvelle cure de quelques jours.

Migraines. — Nous avons montré avec MM. Pagniez et Nast les succès que l'on pouvait obtenir dans le traitement de certaines migraines par un cachet de peptone donné régulièrement une heure avant les repas. Des malades, migraineux invétérés, chez qui toutes les thérapeutiques curatives avaient été essayées, en l'espace de quelques semaines, parfois de quelques jours, sous l'influence d'une quantité minime de peptone ingérée un certain temps avant les repas, virent leurs accès s'espacer, diminuer d'intensité, disparaître.

Les résultats du traitement antianaphylactique semblaient démontrer l'origine anaphylactique de la crise de migraine. Depuis nos premières recherches, cette origine a été prouvée

par des constatations cliniques et biologiques : remplacement des migraines par un équivalent, tel que asthme ou eczéma, sensibilisation des migraineux à certaines protéines par la voie respiratoire ou la voie digestive, constatation de cutiréactions positives ou de crise hémoclasique avant l'accès de migraine.

Voici, entre autres, une observation qui montre l'action de la peptone dans certaines migraines.

M. X..., quarante-sept ans, était sujet depuis l'âge de douze ans à des migraines qui, à l'âge de quinze ans, ont augmenté de fréquence et survenaient une fois par semaine environ, avec violente céphalée frontale, quelquefois unilatérale, sensation d'anéantissement et souvent vomissements, le tout nécessitant l'alitement. Pas de troubles de la vue.

Depuis quelques années les migraines étaient moins fortes et plus irrégulièrement distribuées. M. X... restait quelquefois trois semaines sans migraines, puis tout à coup éclatait une crise, souvent à minuit, et quelquefois s'installait un véritable état de mal durant une dizaine de jours avec crises subintrantes.

Le 15 novembre 1917, en pleine période de crise, fut commencé le traitement à la dose de trois cachets par jour, un cachet trois quarts d'heure avant chaque repas. Très rapidement les migraines s'atténuèrent, le « mal de tête » n'était plus le même, l'aptitude au travail était plus grande. Après 20 cachets, soit 7 jours, le malade suspend le traitement; quelques jours plus tard, réapparition d'une migraine. Le traitement est repris et, encouragé par le premier résultat, M. X...., en l'espace d'un an environ, prend quatorze séries de 20 cachets qui transforment complètement son état. Les migraines ont progressivement disparu. En mars 1919, après avoir cessé depuis quatre mois le traitement, M. X... n'est pas encore totalement débarrassé, car il éprouve de temps en temps la sensation de « barre au front », mais il n'a plus jamais de crise de migraine à proprement parler, jamais de vomissements et il peut, à la tête d'une importante industrie, vaquer à ses occupations en toute liberté et fournir une grosse somme de travail sans inconvénient, chose qu'il était incapable de faire auparavant.

Si, dans un grand nombre de cas, la peptone ingérée à dose minime une heure avant les repas, est capable de prévenir les crises de migraine, cette action prophylactique est variable. Parfois elle est durable, les migraines disparaissent sans se reproduire, même après cessation du traitement. D'autres fois, elle est passagère; les résultats sont favorables au début, mais, après quelques mois, les migraines réapparaissent et, souvent, la peptonothérapie est, dès lors, sans efficacité.

Depuis que nous avons fait connaître l'action de la peptonothérapie dans les migraines, ce traitement est devenu d'un usage courant et les auteurs qui l'ont utilisé ont confirmé nos recherches.

Asthme d'origine digestive. — L'efficacité de l'ingestion de peptone avant les repas a été constatée dans quelques asthmes d'origine digestive (Joltrain, Widal, Abrami, Pagniez, Vallery-Radot). Mais, la plupart du temps, cette action favorable de la peptone ne se maintient que durant quelques semaines.

Coryza spasmodique. — Nous avons démontré l'origine anaphylactique de certaines crises d'hydrorrhée nasale (voir p. 79) et nous avons montré avec J. Haguenau l'action de la peptonothérapie sur ces crises. Chez une malade qui avait des crises d'hydrorrhée nasale revenant régulièrement tous les jours depuis dix ans, accompagnées dans les dernières années de crises d'asthme, et vis-à-vis desquelles avaient échoué toutes les thérapeutiques, nous avons pu déceler l'origine anaphylactique et faire disparaître tous les troubles par l'ingestion d'un cachet de peptone une heure avant les repas. La malade, au bout de quelques semaines, fut désensibilisée.

Des cas semblables de coryza spasmodique ont été depuis traités de même par la peptone avec de bons résultats (Portman, Baldenweck).

Troubles digestifs. — Il est enfin toute une série de troubles disparates d'origine digestive dus vraisemblablement à l'insuffisance protéopexique du foie (Widal, Abrami et Iancovesco), qui peuvent céder à l'administration du cachet de peptone.

Les somnolences, les flatulences et pesanteurs pendant les périodes digestives, certaines diarrhées peuvent être souvent influencées très heureusement par la peptonothérapie préprandiale. Dernièrement, MM. Ch. Richet fils et Mathieu de Fossey ont montré le bon effet de la peptonothérapie dans certaines colites vraisemblablement de nature anaphylactique.

*
* *

En résumé, par la méthode d'antianaphylaxie digestive, on est à même de s'opposer à l'apparition de réactions variées,

essentiellement polymorphes, et dont chaque organisme conditionne le type, mais que relie une commune origine anaphylactique.

*
* *

La peptonothérapie par voie digestive s'est considérablement développée en ces dernières années et l'on peut dire que de toutes les méthodes antianaphylactiques elle est aujourd'hui la plus employée parce qu'elle est la plus simple, parce qu'elle ne fait courir aucun risque au malade et parce qu'elle donne, dans de nombreux cas, de très bons résultats.

Les auteurs qui ont appliqué cette méthode depuis nos premiers travaux ont tous confirmé l'action anticolloïdoclasique de la peptone. MM. Widal, Abrami et Iancovesvo ont montré que la crise hémoclasique, observée après l'ingestion de lait chez les adultes atteints d'insuffisance protéopexique du foie, pouvait être évitée par l'ingestion de 0 gr. 50 de peptone une heure avant la prise de lait; MM. Lesné et Langle ont fait les mêmes constatations chez les enfants. Si l'ingestion de peptone se fait plus d'une heure ou moins d'une heure avant la prise de lait, la crise hémoclasique n'est pas empêchée. Ces expériences donnent une nouvelle preuve de l'action de la peptone et montrent que c'est bien une heure avant le repas nocif que cette substance doit être ingérée.

*
* *

La peptone à utiliser doit être fraîche et de bonne qualité. Elle s'administre sous forme de cachet de 0 gr. 50. On peut y associer avec avantage 20 centigrammes environ de magnésie calcinée qui l'empêche de s'hydrater. Le sujet doit prendre le cachet de peptone une heure exactement avant chacun de ses trois repas et ne prendre aucun aliment entre ces repas.

La question de la durée du traitement est délicate. Il est difficile de donner une règle absolue devant s'appliquer à tous les cas. On doit procéder par tâtonnements et l'on s'aperçoit ainsi qu'à côté des malades qui bénéficient nettement de l'absorption indéfinie de peptone, il y en a d'autres chez lesquels on obtient de meilleurs résultats par la cure discontinue, une semaine de repos, par exemple, alternant avec une semaine de traitement.

Il faut cependant se souvenir que les résultats obtenus sont forcément variables d'un sujet à un autre. Pour s'opposer à un mécanisme pathogénique aussi complexe que celui de l'anaphylaxie, où tous les stades du processus sont régis dans bien des cas par les qualités individuelles de l'organisme en cause, les méthodes de l'antianaphylaxie ne peuvent prétendre à la rigueur et à l'uniformité d'une thérapeutique spécifique. On comprend également que, même là où elles réussissent, on ne puisse être jamais assuré que la guérison qu'elles confèrent soit définitive.

*
* *

C'est dans le domaine des actions physiques qu'il faut chercher l'explication des phénomènes de skeptophylaxie et de désensibilisation.

L'expérience a montré depuis longtemps qu'un choc, quelle qu'en soit la cause provocatrice, laisse à sa suite un état « d'immunité », ou plus exactement d'insensibilité temporaire, qui se prolonge habituellement pendant plusieurs heures. Un animal qui a subi le choc peptonique reste ainsi indifférent, durant parfois vingt-quatre heures, à l'injection intraveineuse d'une nouvelle quantité de peptone. Le même fait se retrouve à propos des chocs anaphylactiques, dont il constitue, nous l'avons dit, un des caractères les plus remarquables. Dès lors, on est en droit de se demander si ce n'est pas de la sorte qu'agit la skeptophylaxie et si la préservation que confère l'injection préalable ne tient pas uniquement à ce fait que celle-ci détermine un choc atténué auquel ferait suite un état d'immunité temporaire. L'hypothèse a été soulevée par M. Besredka lui-même. « Quand nous employons, dit-il, pour obtenir l'immunité antianaphylactique, le procédé des injections subintrantes, nous ne faisons pas autre chose que provoquer une série de petits chocs anaphylactiques successifs; le grand choc se trouve ainsi amorti par suite du ralentissement et du fractionnement de la réaction. »

Plusieurs constatations viennent, en effet, à l'appui de cette conception. Tout d'abord, il paraît certain que l'injection préalable qui réalise la skeptophylaxie détermine bien, par elle-même, un choc colloïdoclasique atténué; elle provoque, en effet, ainsi que l'ont montré MM. Widal, Abrami et Brissaud, une crise hémoclasique plus ou moins intense. Ces auteurs ont fait voir,

en 1912, qu'on retrouvait cette crise hémoclasique après l'injection d'auto-sérum dilué faite dans un but de skeptophylaxie contre le choc provoqué par les injections intraveineuses d'auto-sérum pur.

Nous avons recherché avec MM. Widal, Abrami, de Gennes et H. Lagrange si l'ingestion de peptone à dose skeptophylactisante déterminait la crise hémoclasique. Nous avons retrouvé cette crise chez un certain nombre de sujets. Il semble donc bien que c'est en réalisant un choc atténué qu'agit la skeptophylaxie.

Il est dès lors facile de comprendre que, pour produire ses effets, l'injection préalable n'a nul besoin d'utiliser la substance même qui sera ultérieurement administrée; ce qui préserve contre le choc, ce n'est pas la substance elle-même, c'est le choc antérieur et, celui-ci, des causes multiples peuvent l'engendrer. Tout se passe comme si, à la suite de la colloïdoclasie préalable, l'équilibre plasmatique acquérait une stabilité plus grande, lui permettant de supporter sans dommage le contact ultérieur de la substance nocive.

Légitimant l'emploi d'une même substance vis-à-vis des cas les plus divers, cette théorie nous explique les bons résultats de la peptonothérapie dans un grand nombre de syndromes anaphylactiques.

II. — Désensibilisation par la voie cutanée.

Asthme d'origine équine. Essai de désensibilisation par des cutiréactions répétées. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 juillet 1921. (En collaboration avec M. J. Haguenau.)

A la suite des travaux de MM. Widal, Lermoyez, Abrami, Brissaud et Joltrain, qui démontrèrent dès 1914 l'origine anaphylactique de certaines crises d'asthme, les auteurs américains, en particulier Walker, étudièrent l'asthme d'origine équine et mirent en évidence, par le procédé des cutiréactions, la spécificité de cette variété d'asthme.

Il nous a semblé intéressant de poursuivre, pour ainsi dire expérimentalement, l'étude d'un sujet anaphylactisé depuis des années aux produits cutanés émanés du cheval. Nous avons fait

avec M. Haguenau chez ce malade des examens répétés des symptômes locaux et généraux déterminés par les cutiréactions spécifiques et il nous a été possible de parvenir à la désensibilisation par une méthode nouvelle, basée sur les phénomènes généraux que provoquent ces cutiréactions.

Notre malade était asthmatique depuis dix-neuf ans. Dentiste dans une ville de province, il ne pouvait soigner un malade imprégné d'odeur de cheval sans être atteint d'une crise.

Ayant installé ce malade au laboratoire auprès d'une couverture qui avait séjourné toute une journée sur un cheval en transpiration et était restée sur ce même cheval toute une nuit, au bout de deux minutes et demie il ressentit un chatouillement nasal, puis il eut des éternuements, une gêne précordiale, enfin de la gêne respiratoire, et la crise d'asthme se déroula pendant une heure et demie. Nous avons décelé une crise hémoclasique accompagnant la crise d'asthme.

Les *cutiréactions* au poil de cheval déterminaient un large érythème et, au centre de cet érythème, une papule d'urticaire qui formait un élément géant très saillant de deux centimètres et demi dans son plus grand diamètre.

Nous avons poussé plus loin l'étude des réactions provoquées par les cutiréactions au poil de cheval, et nous avons constaté que ces cutiréactions déterminaient, non seulement des phénomènes locaux, mais des phénomènes généraux :

La cutiréaction au poil de cheval provoque une crise hémoclasique. — Le malade, qui n'a présenté aucune crise d'asthme depuis deux jours, est soumis à une cutiréaction avec du poil de cheval. Il se produit une crise leucocytaire semblable à celles qui apparaissent au moment d'une attaque d'asthme.

La cutiréaction au poil de cheval peut déterminer une crise d'asthme. — La cutiréaction est capable de provoquer, après un temps d'ailleurs très variable, une crise d'asthme. Cette crise, cependant, n'apparaît pas d'une façon constante.

La constatation des phénomènes d'ordre général qui se produisaient après les cutiréactions chez notre malade nous fit supposer que, peut-être, en mettant ce sujet pendant des semaines sous l'action presque constante de petites quantités de protéines nocives, par des cutiréactions répétées, on parviendrait à le désensibiliser. Les résultats répondirent entièrement à notre attente.

Par peur de contamination avec le poil de cheval brut, nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de faire nos cutiréactions avec des produits stérilisés. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Cutiréaction avec poil de cheval brut	+++
Cutiréaction avec poil de cheval chauffé à 100° trois fois en six jours (des cultures en milieu aérobie et anaérobie ont montré que le poil ainsi traité était bien stérile)	+++
Extrait alcoolique de poil de cheval brut	+++
— éthéré de poil de cheval brut	++++
— éthéré de poil de cheval chauffé à 100° trois fois en six jours.	+++

Nous en avons conclu qu'il était possible d'utiliser, aussi bien que le poil brut, le poil chauffé. C'est ce produit que, dans nos cutiréactions ultérieures, nous avons employé. Nous n'avons pas donné la préférence à l'extrait éthéré parce que nous avons constaté que l'éther seul provoquait chez notre malade, au niveau d'une scarification, une légère réaction érythémateuse qui pouvait gêner pour l'interprétation des résultats.

Du 6 mars au 8 mai, le malade pratique tous les jours une cutiréaction avec du poil de cheval stérilisé par la chaleur. Ces cutiréactions sont positives les premiers jours, du 6 au 13 mars. Puis elles deviennent toutes négatives, sauf celles du 29 mars, du 30 mars et du 13 avril.

A partir du 8 mai, les cutiréactions ne sont plus pratiquées que d'une façon irrégulière : du 8 au 20 mai, le malade s'abstient de faire des cutiréactions; le 21 et le 22 mai, deux nouvelles cutiréactions, pratiquées après cette abstention de plusieurs jours, sont positives, mais la réaction locale apparaît tardivement, après quarante-cinq minutes, au lieu d'apparaître au bout de dix à vingt minutes comme précédemment; du 23 au 25 mai, les cutiréactions sont négatives; du 26 au 28 mai, le malade ne fait plus de cutiréactions; le 29 mai, il fait une dernière cutiréaction, elle est positive.

Ainsi, les cutiréactions sont d'abord toutes positives, puis elles deviennent presque toutes négatives.

On pouvait se demander si les cutiréactions n'étaient pas devenues négatives par suite d'une *désensibilisation locale* qui se serait effectuée uniquement là où avaient été faites les cutiréactions antérieures. Pour répondre à cette objection, nous avons pratiqué le 29 mai quatre cutiréactions avec le poil provenant de

trois chevaux. Nous avons fait les scarifications tant au bras gauche, où le malade avait fait journellement ses cutiréactions, qu'au bras droit où la peau était indemne. Les résultats ont été identiques des deux côtés. Il n'y avait donc pas de *désensibilisation locale*.

Pendant que les cutiréactions répétées amenaient ces modifications dans la sensibilité cutanée, que devenait la sensibilisation générale? Après les premières cutiréactions, le malade fut pendant plusieurs jours en proie à un véritable état de mal asthmatique : il eut des crises violentes les 6, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 24 et 25 mars. Le 29 mars, le 2 et le 4 avril, nouvelles crises. Cessation des crises du 5 au 19 avril. Reprise des crises du 20 avril au 1er mai, tous les jours. A partir de ce moment, les crises vont s'espacer et être beaucoup moins violentes. On note une petite crise les 17, 19 et 21 mai.

Toutes ces crises survinrent, soit sans raison apparente, soit, plus fréquemment, à la suite de soins donnés à des clients imprégnés de l'odeur de cheval.

Après la cessation des cutiréactions, le malade eut encore pendant trois semaines quelques crises, mais très légères, durant peu de temps.

Ainsi, la sensibilisation générale s'atténuait en même temps que la sensibilité cutanée se modifiait.

Au mois de juin les crises avaient complètement disparu.

Cette observation montrait qu'il était possible de désensibiliser un sujet anaphylactisé depuis dix-neuf années. Le procédé nouveau, très simple, qui nous a permis d'obtenir ce résultat, diffère de celui des vaccinations par doses progressivement croissantes de protéines nocives. Après avoir remarqué que les cutiréactions spécifiques provoquaient chez notre asthmatique des phénomènes généraux, nous avons soumis ce malade à l'*action réitérée de petites quantités de protéines, en pratiquant des cutiréactions répétées*.

L'avantage de cette méthode est tout d'abord d'être praticable dans des cas où la sensibilité est telle que l'on peut redouter les plus graves accidents en injectant des quantités même très faibles de la substance déchaînante. Un autre avantage, c'est qu'on peut confier au malade lui-même le soin de se traiter, sans qu'il soit soumis à une surveillance médicale très étroite.

Cette méthode désensibilisatrice a été utilisée avec succès par MM. Widal, Abrami et Joltrain dans un cas d'asthme provoqué par les émanations de lapin et de lièvre, par MM. Trabaud et Charpentier dans un cas d'asthme d'origine ovine.

III. — Le cycle de l'anaphylaxie. Sensibilisations et resensibilisations à volonté. Méthodes de désensibilisation.

Anaphylaxie à l'antipyrine apparue après une longue phase de sensibilisation. Désensibilisation. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, séance du 12 janvier 1920. *Presse méd.*, 4 février 1920. (En collaboration avec M. F. Widal.)

Désensibilisation et resensibilisation à volonté chez une malade anaphylactisée à l'antipyrine. *Gaz. des Hôp.*, 13 mars 1921. (En collaboration avec M. F. Widal.)

Nous avons pu suivre avec une précision expérimentale, dans une observation étudiée avec M. Widal, tout le « cycle » de l'anaphylaxie. Il nous a été donné de retrouver dans l'anamnèse d'une malade sensibilisée à l'antipyrine la phase de sensibilisation, de déclencher à volonté des accidents cutanés, enfin de parvenir à la désensibilisation. En pratiquant chez cette malade la skeptophylaxie digestive et en lui faisant ingérer des doses progressivement croissantes d'antipyrine débutant par 1 centigramme, nous pûmes, au bout de soixante-quatre jours, lui faire absorber impunément 1 gramme de ce cristalloïde, alors qu'auparavant la dose de 2 centigrammes provoquait des accidents.

Ce fait d'anaphylaxie à l'antipyrine a paru à M. Widal et à nous dépasser la portée d'un simple fait d'anaphylaxie digestive. C'est tout le « cycle » de l'anaphylaxie qu'il nous a permis de suivre d'une façon rigoureuse. L'étude des trois phases observées chez cette malade, celle de *préparation* ou de *sensibilisation*, celle *d'anaphylaxie*, celle de *désensibilisation* comportent chacune des enseignements qui méritent d'être retenus.

Tout d'abord, dans ce cas, comme dans une série d'autres observations d'anaphylaxie alimentaire, on voit que la prépara-

tion de l'organisme a nécessité un laps de temps de plusieurs années et une action répétée de la substance anaphylactisante.

Au contraire, dans les cas d'anaphylaxie déterminée par la voie sous-cutanée ou par la voie vasculaire, la préparation peut ne durer que quelques semaines ou quelques jours et il n'est pas besoin que la substance anaphylactisante agisse plusieurs fois pour que l'organisme soit sensibilisé.

Ainsi, les processus de sensibilisation qui aboutissent aux crises anaphylactiques en clinique sont parfois tout différents de ceux que l'on observe en expérimentation. L'observation clinique montre la nature agissant lentement, insidieusement, mettant parfois de longues années à réaliser les modifications du terrain humoral qui auront pour conséquence l'état anaphylactique.

Il est remarquable que, sous l'influence de certaines substances introduites par la voie digestive ou sous l'influence de certaines odeurs, s'opèrent à bas bruit dans notre organisme des transformations insensibles qui finissent par en modifier la constitution, à tel point que la moindre trace de cet aliment ou de cette odeur déclenche un brusque déséquilibre qui se traduit par la crise anaphylactique dont l'expression clinique se réalise sous forme d'asthme, d'accidents cutanés, de troubles nerveux ou digestifs.

L'état anaphylactique, une fois installé, a persisté exactement suivant le même type chez notre malade pendant les neuf années durant lesquelles elle ingérait chaque mois de l'antipyrine. Nous avons retrouvé cet état d'anaphylaxie, inchangé, sept ans après que la malade avait cessé complètement l'usage du médicament.

Enfin, cet état d'anaphylaxie, qui avait duré pendant un si long temps, a pu disparaître chez cette femme par la méthode des petites doses progressivement croissantes. Deux mois ont suffi pour obtenir une désensibilisation et libérer la malade de son état d'anaphylaxie si tenace.

Le « cycle » que nous avons observé avec une telle précision dans le cas de cette anaphylaxie à l'antipyrine doit exister pour une série de substances que nous ingérons et de particules que nous inhalons. Comme l'a si bien exprimé M. Charles Richet, il est probable que l'anaphylaxie alimentaire intervient pour modifier notre état d'équilibre perpétuellement instable et pour nous

constituer une personnalité humorale, de même que les souvenirs et les sensations antérieurs nous créent une personnalité psychologique. Un fait comme celui que nous venons de rapporter prouve que ces transformations ne sont pas définitives. La même cause qui a produit la sensibilisation peut, sous l'influence de variations dans son mode d'intervention, provoquer la désensibilisation.

La vie est faite, sans doute, en partie de ces sensibilisations et de ces désensibilisations qui changent sans cesse notre tempérament en modifiant notre constitution humorale.

L'observation clinique, souvent si délicate, permet rarement de saisir les modifications qui s'opèrent insidieusement dans notre organisme, et cela parfois sous l'influence d'impondérables. De loin en loin cependant, un fait se présente à nous dans des conditions telles qu'il nous permet de suivre la série de ces transformations avec une précision expérimentale; il mérite alors d'être enregistré avec le plus grand soin parce qu'il peut aider par comparaison à saisir la signification de certains phénomènes pathologiques jusque-là inexplicables. C'est en réunissant des faits comme celui que nous avons rapporté avec M. Widal, que l'on parviendra peu à peu à reconnaître l'origine d'une série de troubles dont la cause doit remonter à une sensibilisation préalable de l'organisme et dont la guérison pourra être cherchée dans la désensibilisation.

* * *

Dans une autre observation d'une malade sensibilisée à l'antipyrine, nous avons pu, avec M. Widal, pousser plus loin encore l'étude de la sensibilisation. Il nous a été possible, plusieurs fois de suite, de désensibiliser et de resensibiliser à volonté notre sujet. Nous sommes parvenus à discipliner, à graduer pour ainsi dire, son état anaphylactique. Par des sommations réitérées de l'organisme, en soumettant le sujet à l'*ingestion de doses massives de la substance anaphylactisante d'une façon continue*, nous avons obtenu une désensibilisation complète. Mais laissait-on la malade deux jours seulement sans antipyrine, elle retrouvait son état anaphylactique antérieur; en une journée, on pouvait la désensibiliser de nouveau. Si un intervalle de quatre jours était laissé entre les prises d'antipyrine, les troubles présentés lors de

la reprise étaient plus accentués que si l'intervalle n'avait été que de deux jours; la désensibilisation, ici aussi, s'obtenait en une journée. Si la malade restait plusieurs semaines sans antipyrine, les symptômes étaient, à la reprise, beaucoup plus intenses et la désensibilisation était plus lente. Pour que la malade restât désensibilisée, il fallait donc qu'elle fût sous l'influence constante du cristalloïde.

De tels faits de sensibilisations et de désensibilisations successives ne sont sans doute pas exceptionnels. Notre constitution humorale doit être sans cesse modifiée par ces alternatives, et bien des troubles morbides qui apparaissent, disparaissent et reviennent, sans que nous puissions saisir les causes de ces variations, doivent trouver là leur explication.

Du point de vue pratique, cette observation a montré que, par des sommations réitérées de l'organisme, en soumettant le sujet à des doses massives de la substance anaphylactisante d'une façon continue, on parvient, dans certains cas, à la désensibilisation.

IV. — Origine anaphylactique de certains coryzas spasmodiques.

Origine anaphylactique de certaines crises d'hydrorrhée nasale. Traitement antianaphylactique. *Presse méd.*, 24 septembre 1921. (En collaboration avec MM. J. Haguenau et A. Watelet.)

Les phénomènes de choc dans le coryza spasmodique. *Thèse* de J. Lermoyez, Paris, 1922.

La pathogénie des crises d'hydrorrhée nasale restait, dans la plupart des cas, inexpliquée. Les hypothèses les plus variées avaient été tour à tour soulevées et tour à tour rejetées.

L'origine anaphylactique de certaines de ces crises d'hydrorrhée, nous a été révélée par l'étude d'un cas que nous avons faite avec MM. J. Haguenau et A. Watelet.

Notre malade était sujette *depuis dix ans*, tous les jours, dans n'importe quel pays, à des crises d'hydrorrhée nasale.

L'apparition d'attaques d'asthme se greffant sur les crises

d'hydrorrhée ; la régularité absolue de ces crises revenant à heure fixe, certaines après les repas ; enfin l'interrogatoire de la malade nous apprenant qu'une fois seulement les crises d'hydrorrhée avaient cessé durant trois jours, alors que la diète absolue lui avait été imposée au cours d'une grippe : tout nous incitait à émettre l'hypothèse qu'il s'agissait d'anaphylaxie et d'anaphylaxie digestive.

Nous avons donc recherché si l'ingestion d'un repas d'albumines provoquait la crise hémoclasique. Nous avons constaté une crise hémoclasique typique : les leucocytes, de 7.900, sont tombés à 5.000. C'est après cette chute que la crise nasale est apparue. Rapidement le nombre des leucocytes s'est élevé de nouveau pour atteindre 9.000. Ainsi, *un repas d'albumines provoque la crise leucocytaire et cette crise précède les symptômes cliniques.*

Nous connaissions désormais la cause de cette hydrorrhée nasale et son mécanisme. Il fallait rechercher si le *traitement antianaphylactique* ne parviendrait pas à empêcher, après les repas, la crise hémoclasique et les accidents cliniques.

Nous avons fait ingérer à notre malade, une heure avant un repas d'épreuve, un cachet de peptone.

Une heure exactement après l'absorption du cachet, la malade prend un repas identique à celui qui, quelques jours auparavant, avait provoqué une crise hémoclasique et des symptômes cliniques. Ce repas n'est pas suivi de la crise hémoclasique. Enfin, après le repas, il ne se manifeste pas de symptômes cliniques : la malade n'éprouve aucune gêne, elle n'a ni écoulement nasal, ni crise d'éternuements. *La peptone était donc capable de protéger cette malade contre les accidents déterminés par l'ingestion d'albumines.*

Ayant constaté cette action phylactique de la peptone, nous avons fait ingérer à la malade, une heure avant les deux principaux repas, un cachet de peptone, pendant six jours de suite. Les crises d'hydrorrhée ont continué à se produire, mais moins régulièrement ; les crises d'asthme nocturne ont persisté. La médication fut interrompue dix jours. Nous la fîmes reprendre ensuite, d'une façon beaucoup plus sévère : la malade ingéra un cachet une heure avant les trois repas et, entre ces trois repas, nous lui interdîmes tout aliment. Les résultats dépassèrent alors notre attente.

Dès le premier jour de cette reprise du traitement, disparurent crises d'hydrorrhée nasale et attaques d'asthme. Pendant les dix jours que dura cette nouvelle cure par la peptone, la malade ne ressentit aucun de ses anciens troubles : pour la première fois depuis des années, les nuits se passèrent sans crise d'asthme et les journées sans crises d'hydrorrhée. Elle se plaignait seulement d'une sensation constante de sécheresse de la muqueuse nasale et d'anosmie. Une seule fois pendant ces dix jours, elle eut une crise d'asthme nocturne, suivie d'une crise d'hydrorrhée matinale : elle avait pris son cachet de peptone une demi-heure avant le repas du soir au lieu de le prendre une heure avant.

La peptone est supprimée au bout de dix jours de traitement. Deux jours après la cessation de la peptone, la malade, à la suite du repas du soir, a une légère crise d'hydrorrhée. Le lendemain et le surlendemain, nouvelles crises d'hydrorrhée, peu intenses, au réveil. Les jours suivants, ces symptômes ne se renouvellent pas ; la sensation de sécheresse de la muqueuse nasale et l'anosmie dont se plaignait la malade disparaissent.

Quinze jours après la cessation du traitement, trois nouvelles crises d'hydrorrhée avec éternuements surviennent le matin au réveil. Nous faisons alors reprendre, une fois, un cachet de peptone avant le repas du soir ; le lendemain matin, l'hydrorrhée ne se renouvelle pas.

Depuis ce jour, pendant quatre mois, la malade n'a plus pris de peptone et n'a plus jamais eu d'hydrorrhée. La méthode antianaphylactique s'est donc montrée une méthode désensibilisatrice : après avoir été tachyphylactique, la peptone est parvenue à désensibiliser la malade de telle sorte que, la cure de peptone étant suspendue, les accidents ne se sont pas renouvelés (1).

Chez cette malade, l'apparition successive d'hydrorrhée nasale et d'asthme, la terminaison chaque matin de la crise d'asthme par une crise d'hydrorrhée nasale, la chute leucocytaire, satellite de la crise d'hydrorrhée comme elle l'est de la crise d'asthme,

(1) Après quatre mois de désensibilisation, les crises d'hydrorrhée nasale ont apparu de nouveau. La peptonothérapie préprandiale fut désormais sans action, mais la malade put être désensibilisée à nouveau par des injections sous-cutanées de peptone. Cette désensibilisation dure depuis dix-huit mois.

la disparition simultanée des deux syndromes par la peptonothérapie, sont des arguments démontrant que *la crise d'hydrorrhée nasale et la crise d'asthme sont deux équivalents.*

Déjà Trousseau, en s'appuyant uniquement sur des considérations cliniques, avait vu la relation de ces crises de coryza avec l'asthme, et il rapporte plusieurs exemples de la succession de ces deux syndromes chez le même sujet. Ces coryzas survenant sans cause, s'accompagnant d'éternuements opiniâtres, apparaissant avec une singulière régularité au cours de la journée, étaient considérés par lui comme équivalents de la crise d'asthme, crise que l'on sait aujourd'hui, depuis les recherches de MM. Widal, M. Lermoyez, Abrami, Et. Brissaud et Joltrain, être d'origine anaphylactique. Guéneau de Mussy avait constaté l'analogie entre « la rhino-bronchite spasmodique » et « l'asthme des foins ». Bosworth, de son côté, en 1889, créant le terme d'hydrorrhée, avait noté la parenté de ce syndrome avec le rhume des foins, mais en insistant sur le fait que, à l'encontre du rhume des foins, l'hydrorrhée survient en toute saison et peut même apparaître à jours fixes et à heures déterminées. D'autres cliniciens avaient remarqué que, si l'hydrorrhée vient à disparaître chez un sujet, elle peut être remplacée par de l'asthme ou des migraines. Les preuves biologique et thérapeutique que nous avons données prouvent le bien-fondé de ces hypothèses; asthme, rhume des foins, hydrorrhée, migraines, sont des syndromes de même ordre que relie l'un à l'autre une commune origine anaphylactique.

V. — Succession de crises d'urticaire, d'asthme et de grande anaphylaxie chez un jeune homme sensibilisé à l'ovalbumine. Etude clinique et biologique.

Soc. méd. des Hôp., séance du 8 juillet 1921. (En collaboration avec MM. Pagniez et J. Haguenau.)

Il nous a été possible de suivre pendant dix mois, presque jour par jour, l'observation d'un jeune homme de dix-sept ans sensibilisé à une albumine rigoureusement spécifique : le blanc

d'œuf cru. Montrant chez le même sujet, à la suite d'ingestion d'ovalbumine, une succession et une intrication des divers syndromes propres à l'anaphylaxie digestive, cette observation donne la preuve que ces syndromes, sous leurs formes variées — troubles gastro-intestinaux, prurit, urticaire, asthme, grande crise du type de l'anaphylaxie expérimentale — sont de même nature, qu'ils ont même origine. Chez ce malade, la même cause les déclenchait, sans qu'il fût possible de prévoir, au moment où l'albumine déchaînante était introduite dans l'organisme, lequel de ces syndromes allait éclater.

L'étude de ce cas démontre, d'une façon rigoureuse, qu'urticaire et asthme sont deux syndromes entièrement superposables l'un à l'autre. Il nous a été donné d'observer, sous l'action d'une cause unique, l'ingestion d'ovalbumine, des crises d'urticaire et des crises d'asthme alternant. Bien plus, après l'absorption de blanc d'œuf, nous avons vu, une fois, se dérouler parallèlement une crise d'urticaire et une crise d'asthme. Cette parenté entre l'urticaire et l'asthme, les cliniciens du siècle dernier l'avaient constatée; MM. Widal, Abrami, Et. Brissaud, en montrant que, dans l'urticaire comme dans l'asthme, on observe une crise colloïdoclasique préludant aux accidents cutanés ou dyspnéiques, ont donné la preuve biologique du lien rattachant l'un à l'autre ces deux syndromes : la pathogénie est la même. Le cas que nous venons de rapporter prouve que *la même cause* est capable de déclencher, chez le même malade, soit l'urticaire, soit l'asthme, soit même une crise combinée.

VI. — Absorption de l'antipyrine par voie stomacale. Son rôle dans les troubles observés chez les sujets sensibilisés.

Société de Biologie, séance du 13 mai 1922. (En collaboration avec M. J. Haguenau.)

Chez les sujets sensibilisés à l'antipyrine, l'apparition en quelques minutes de la crise hémoclasique et des accidents cliniques d'intolérance nous a fait émettre l'hypothèse que l'absorption du médicament devait débuter vraisemblablement dès la péné-

tration dans l'estomac. Cette hypothèse s'est trouvée vérifiée par les recherches que nous avons entreprises avec Haguenau chez l'homme et chez le chien. Elles démontrent que l'estomac est, en effet, capable de résorber l'antipyrine au même titre que d'autres substances (iodure de potassium, strychnine, etc.).

Au cours de nombreux essais effectués chez l'homme, nous avons constaté que l'apparition de l'antipyrine dans les urines est beaucoup plus rapide qu'il n'est admis par la plupart des auteurs. Ceux-ci signalent le passage en un temps variant entre vingt et trente minutes. Dans tous nos cas, après absorption de 1 gramme d'antipyrine, on retrouvait le médicament dans les urines à la cinquième minute, toujours à la dixième minute. Pour être si rapide, l'absorption devait s'effectuer par la voie stomacale. La preuve en fut donnée par les expériences que nous avons instituées chez le chien.

Nous avons constaté que la ligature du pylore n'empêche pas l'antipyrine de passer dans la circulation générale, l'absorption peut donc s'effectuer par la muqueuse stomacale; et, qu'il y ait ou non ligature du pylore, l'antipyrine apparaît aussi rapidement dans les urines.

Ainsi s'explique la rapidité de l'effet thérapeutique du médicament, de même que l'apparition presque immédiate, chez les sujets sensibilisés, de la crise vasculo-sanguine et des symptômes d'intolérance.

III

ÉTUDES SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

I. — Choléra.

Notes sur l'épidémie de choléra de Constantinople de novembre-décembre 1912. *Gaz. des Hôp.*, 21 janvier 1913. (En collaboration avec M. P.-L. Simond.)

Notes sur le choléra à Constantinople et en Thrace, de 1910 à 1913. *Société de Pathologie exotique*, séance du 8 avril 1914. (En collaboration avec M. P.-L. Simond.)

Épidémiologie. Mode de propagation du choléra.

Pendant l'épidémie cholérique qui sévit en Thrace durant la guerre turco-balkanique (1912), nous sommes allé à Constantinople pour étudier l'épidémiologie du choléra et faire quelques recherches sur cette affection.

Avec M. P.-L. Simond nous avons tout d'abord étudié l'origine de l'épidémie de Constantinople et avons pu reconnaître que cette épidémie devait être attribuée aux mouvements des troupes recrutées en Anatolie et transportées en Thrace.

Nous avons recherché quels avaient été les moyens de propagation de la maladie.

Dès l'apparition du choléra, les eaux potables furent accusées de véhiculer le vibrion. Notre attention s'est naturellement portée sur ce point de l'épidémiologie cholérique. Nous avons été amené à conclure que l'eau potable n'avait joué aucun rôle dans la propagation du choléra. Deux ordres de faits nous ont conduits à cette conclusion : d'une part, les analyses tantôt hebdomadaires, tantôt journalières que nous avons pratiquées sur l'eau potable des divers quartiers de Constantinople et de Scutari ; d'autre part, les caractères particuliers qu'a présentés la propagation du choléra dans la ville.

La transmission s'est opérée par les contacts directs : contact avec des malades, contact avec des effets et objets souillés, contact avec le sol imprégné de déjections. Le choléra nous a paru constituer au premier chef une maladie des mains sales,

des mains souillées par des déjections virulentes fraîchement émises. C'est la main qui aurait été le plus généralement l'intermédiaire entre les objets souillés et les aliments ou les boissons pour véhiculer le microbe du milieu extérieur jusqu'à la bouche.

Le rôle important que nous avons attribué à la souillure du sol s'accorde avec certaines conditions qui se rencontrent dans les régions où le choléra est endémique. Dans ces régions, la population est en général misérable et ignorante des habitudes de propreté : l'absence de cabinets d'aisances dans les maisons est de règle ; c'est sur le sol, aux alentours des maisons, que sont déposées les ordurès.

Mais le contact direct n'a pas été le moyen exclusif de propagation du choléra. Comment, en effet, aurait-on pu expliquer la cessation complète de l'épidémie à la suite du froid? L'hypothèse de la propagation par les mouches devait être envisagée.

La période à laquelle s'est manifestée l'épidémie de 1912 n'est pas une saison où les mouches abondent; cependant nous avons pu constater que ces insectes n'avaient pas disparu pendant toute la durée de cette épidémie. Ils sont devenus rares pendant les périodes fraîches de la fin de l'automne, mais n'ont disparu que dans le courant de janvier, quand le froid est devenu rigoureux. Le choléra s'est éteint presque simultanément. Nous avons recherché systématiquement dans le tube digestif de mouches domestiques, capturées dans les cabinets d'aisances des hôpitaux de cholériques, les vibrions de Koch. A diverses reprises, l'examen direct du contenu intestinal nous a montré des formes de vibrions. Après ensemencement en eau peptonée on pouvait, dans les examens pratiqués après douze heures, retrouver ces formes. Toutefois, il nous a été impossible de les obtenir à l'état de pureté. Dans les cultures sur milieux solides faites en vue de l'isolement, toujours des bactéries à développement très rapide et à culture foisonnante ont étouffé toutes les autres espèces.

Études bactériologiques.

Association vibrio-spirillaire. — A l'examen direct, dans la grande majorité des cas de choléra, existaient, outre les vibrions, des spirilles. Ces spirilles se rencontraient par groupes ou isolés.

On pouvait en distinguer deux sortes, soit de fins spirilles onduleux de trois ou quatre tours de spire, très grêles, se colorant faiblement par le Ziehl dilué et mieux par le Giemsa, ne prenant pas le Gram, soit des spirilles plus gros et plus colorables. Les fins spirilles étaient de beaucoup les plus fréquents.

Ces spirilles ne sont nullement comparables aux vibrions spiralés en S. Ils ne semblent pas être en rapport avec la gravité de la maladie ; on les trouve dans les cas bénins comme dans les cas mortels.

Ces spirilles ne sont pas particuliers au choléra. Non seulement au cours d'entérites de natures diverses ils sont d'une constatation fréquente, ainsi que l'ont prouvé en particulier les travaux de P. Teissier et Ch. Richet fils, mais encore les individus sains peuvent en être parfois porteurs, comme nous l'ont montré les recherches que nous avons faites en dehors même de foyers cholériques; chez les individus sains cependant, quand ils existent, ils sont en très minime quantité.

Ces spirilles ont été interprétés différemment suivant les auteurs. Pour notre part, nous pensons que ces germes sont des saprophytes de l'intestin qui, dans certains milieux, doivent exister chez la plupart, sinon chez tous les individus. Sous l'influence d'un état inflammatoire de la muqueuse intestinale, en particulier du choléra, ils peuvent se multiplier d'une façon intense. Les faits que nous avons observés, tant dans la dysenterie amibienne que dans le choléra, ne nous permettent pas de considérer cette complication comme ayant une haute gravité.

Vitalité du vibrion dans les matières conservées. — Nous avons fréquemment constaté le vibrion dans les selles datant de plusieurs jours.

Ayant conservé à la glacière pendant trois semaines six échantillons de déjections, le vingt et unième jour nous avons, dans trois d'entre eux, constaté à l'examen direct des vibrions que nous pûmes identifier. Dans les trois autres échantillons, la recherche à l'examen direct et par culture fut négative.

Séro-diagnostic. — Nous avons recherché l'agglutination macroscopique du vibrion cholérique avec les sérums des malades. L'agglutination était en général faible; cependant nous avons,

dans quelques cas, constaté des agglutinations au 1/100, au 1/200 et même au 1/250. Dans la pratique, il ne faut tenir compte que d'une agglutination positive au moins au 1/20, des individus normaux pouvant agglutiner le vibrion au 1/10.

Le taux d'agglutination varie avec les échantillons employés.

Dans les formes hypertoxiques du choléra, on peut voir l'agglutination faire défaut pendant tout le cours de la maladie.

Réaction de déviation du complément. — La réaction de Bordet-Gengou nous a donné des résultats positifs avec les sérums de cholériques; mais, avec différents sérums normaux pris comme témoins, nous avons obtenu également des résultats positifs. On ne saurait donc s'appuyer sur cette réaction pour faire le diagnostic du choléra.

De ces recherches sur le séro-diagnostic et la réaction de Bordet-Gengou, on peut conclure que c'est l'examen des selles qui doit rester la base du diagnostic bactériologique du choléra.

Études cliniques : Érythèmes cholériques.

Nous avons eu l'occasion d'observer un assez grand nombre d'érythèmes cholériques.

Les érythèmes cholériques sont connus depuis fort longtemps. Déjà Duplay, en 1832, en faisait une étude détaillée et, depuis, de nombreux auteurs en ont décrit, au cours des diverses épidémies de choléra. Un grand nombre de types ont été isolés, morbilliforme, scarlatiniforme, purpurique, papuleux, polymorphe, etc. Il est vraisemblable que certaines variétés d'érythèmes sont plus fréquentes au cours de certaines épidémies. A Constantinople, c'est le type morbilliforme que nous avons rencontré presque constamment. On conçoit combien la connaissance de ces érythèmes au cours d'épidémies de choléra est importante, car on pourrait les confondre avec des cas de typhus exanthématique.

La date d'apparition se fait au moment du stade de réaction, entre le huitième et le douzième jour; dans cinq cas seulement, nous avons vu apparaître l'éruption entre le douzième et le dix-huitième jour et dans un cas nous l'avons vue apparaître le septième jour.

Étant donnée la date d'apparition de ces érythèmes, on com-

prend que ce soit surtout dans les formes bénignes ou de moyenne intensité qu'on les observe, ces formes passant plus facilement que les formes sévères le stade dangereux de l'algidité.

Nous avons vu l'éruption débuter en des points variables; en général, c'est aux membres supérieurs qu'elle commence à apparaître. Dans quelques cas, l'éruption est d'emblée généralisée. Dans tous les autres cas, l'éruption étant apparue se généralise dans l'espace de vingt-quatre à quarante-huit heures. Généralisée, elle prédomine presque constamment sur les membres supérieurs, le thorax, les fesses. Parfois, la face est respectée.

Dans les érythèmes à type morbilliforme, l'éruption ressemble, à s'y méprendre, à une éruption de rougeole; éléments plus ou moins circulaires, plus ou moins saillants, de la dimension d'une petite lentille à une pièce de 2 francs, de coloration rouge, s'effaçant presque toujours complètement à la pression.

Les éléments peuvent, comme dans une de nos observations, avoir l'aspect en cocarde. Au toucher, les éléments n'ont pas de caractère particulier; ils ne sont ni doux, ni rudes. La peau est saine entre eux; exceptionnellement elle a une teinte érythémateuse.

Les éléments augmentent bientôt de dimension et de nouveaux apparaissent. Ainsi se forment en certains points des placards plus ou moins vastes, de contours irréguliers. Les lieux d'élection pour ces placards sont les endroits de frottement, tels que région olécrânienne, plis du coude, poignet, face postérieure du thorax, fesses, genoux. Quand la peau a été frictionnée, il peut se développer en ce point un placard érythémateux.

Ces caractères durent de trois à cinq jours. Puis, à partir du troisième ou cinquième jour, les éléments deviennent moins fortement teintés, violacés, ils ne s'effacent plus par la pression; en même temps, ils s'affaissent. Les jours suivants, la teinte violacée se change en coloration brunâtre. Ces taches brunes durent un temps fort variable.

Dans la majorité des cas, une desquamation apparaît: elle se montre dès le quatrième jour, quelquefois plus tardivement, desquamation très variable d'allure, tantôt furfuracée, tantôt en larges squames; d'autres fois, la desquamation est mixte. Cette desquamation a une durée très différente suivant les cas.

L'éruption s'accompagne parfois de prurit peu intense.

Quelquefois, en même temps que l'exanthème, existe un énanthème discret : rougeur diffuse ou piqueté du voile, ou bien rougeur des conjonctives. Cet énanthème dure de un à trois jours, puis disparaît.

L'éruption ne s'accompagne d'aucune modification dans l'état général du sujet, la courbe thermique en général ne change pas.

Telle est l'éruption, à type morbilliforme, que nous avons rencontrée dans 24 cas sur 31 (77,41 °/₀). Nous avons observé, en dehors de ces érythèmes morbilliformes, un cas d'érythème papuleux, un cas d'érythème miliaire et 5 cas d'éruptions polymorphes.

La mortalité a été de 25 °/₀ dans les 24 cas que nous avons pu suivre pendant toute leur évolution. Cette mortalité est un peu plus élevée que celle mentionnée par la plupart des auteurs : la statistique générale de mortalité au cours des érythèmes cholériques ne s'élève pas, en effet, à plus de 18,41 °/₀. Cette mortalité, relativement faible, s'explique par la date d'apparition de ces érythèmes qui ne surviennent qu'au moment du stade de réaction. Quant à l'érythème lui-même, il n'entrave en rien la marche de la maladie et ne constitue pas une complication au sens propre du mot.

On pouvait se demander si ces érythèmes étaient bien imputables au choléra.

Un premier point est certain : ils surviennent chez les cholériques. Chez tous nos malades, nous avons fait l'examen des selles et nous y avons constaté des vibrions ; enfin, chez six d'entre eux, nous avons étudié les vibrions isolés de leurs selles, ils avaient les caractères ordinaires.

Nous nous sommes assurés, d'autre part, que ces cholériques n'étaient pas porteurs d'une autre affection, en particulier que le typhus exanthématique n'était pas en cause.

Ces érythèmes ne sont pas d'origine médicamenteuse, car certains de nos malades ont vu les érythèmes apparaître avant d'avoir reçu aucun médicament par voie buccale, par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse.

Ces érythèmes doivent donc rentrer dans le groupe des érythèmes décrits au cours de diverses maladies infectieuses. Mais la courbe thermique, qui n'est que rarement modifiée, et l'hémo-

culture, restée négative dans trois cas où nous avons pu la pratiquer, indiquent que vraisemblablement il ne s'agit pas d'érythèmes dus à une infection secondaire.

II. — Fièvre typhoïde.

Remarques sur la fièvre typhoïde et paratyphoïde chez les vaccinés et les non-vaccinés, d'après la statistique d'un service de typhoïdes (juillet-novembre 1916). *Annales de Médecine*, mai-juin 1917. (En collaboration avec M. PAGNIEZ.)

Les observations que nous avons pu recueillir en 1916 avec M. Pagniez nous ont montré, *chez les non-vaccinés*, une gravité considérable de la fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth, une gravité très atténuée des formes paratyphoïdes et une proportion élevée des fièvres typhoïdes par rapport aux fièvres paratyphoïdes; *chez les vaccinés contre la fièvre typhoïde*, une bénignité relative, dans l'ensemble, de la fièvre typhoïde et des fièvres paratyphoïdes et une diminution considérable de la proportion des fièvres typhoïdes par rapport aux fièvres paratyphoïdes. Cette diminution était d'autant plus grande que la vaccination avait été plus complète chez les sujets vaccinés.

Différenciation pratique du bacille d'Eberth, du paratyphique A, du paratyphique B, par un seul milieu : le Gélo-gluco-plomb. *Presse méd.*, 25 octobre 1915. (En collaboration avec M. P.-P. LÉVY.)

Il nous a semblé, avec P.-P. Lévy, qu'il serait intéressant de réaliser un milieu permettant, en dehors de l'agglutination — qui reste le critérium incontesté — de réduire le nombre des examens du microbe isolé. Nous avons recherché, non pas un nouveau moyen de différenciation des bacilles typhiques et paratyphiques, mais une simplification des procédés en usage pour faire le diagnostic bactériologique de ces germes.

Cette simplification a pour but de répondre à la question suivante : Étant donnée une hémoculture contenant soit du paratyphique A, soit du paratyphique B, soit du bacille typhique, reconnaître rapidement et sans microscope quel est, des trois, le bacille isolé.

La réponse peut être donnée en toute certitude avec un seul milieu de culture dans les vingt-quatre heures.

Le procédé est basé sur l'association, dans le même tube de gélose, du glucose et du sous-acétate de plomb (gélo-gluco-plomb).

Voici la technique que nous avons adoptée pour identifier le germe provenant d'une hémoculture chez un malade présumé atteint de fièvre typhoïde ou paratyphoïde :

Le germe isolé est repiqué sur gélo-gluco-plomb. La réponse est donnée en moins de vingt-quatre heures :

Absence de fragmentation (avec ou sans brunissement) = B. d'Eberth ;

Fragmentation sans brunissement = Paratyphique A ;

Fragmentation avec brunissement = Paratyphique B.

Vérification du résultat par l'agglutination du germe avec un sérum spécifique.

En résumé, le gélo-gluco-plomb donne une réponse rapide, d'interprétation facile. Il simplifie le diagnostic de laboratoire.

Remarques sur la technique de l'agglutination des bacilles typhiques et paratyphiques. *Annales de Médecine*, septembre-octobre 1915. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

L'agglutination ayant une très haute valeur pour différencier les germes typhiques et paratyphiques et, d'autre part, étant avec l'hémoculture la recherche la plus utile pour arriver dans une fièvre éberthienne ou paratyphoïde à un diagnostic exact, il importe d'en comparer les diverses techniques pour retenir la meilleure et la plus sensible.

Nous avons pratiqué en série, avec P.-P. Lévy, des essais sur la valeur respective des deux techniques usuelles : agglutination de bacilles provenant d'une culture en bouillon et agglutination d'une culture sur gélose émulsionnée dans des liquides variés.

Les résultats prouvent que le procédé le meilleur et le plus sensible est celui de la culture en bouillon. Cette constatation a, dans la pratique, une grande importance : il est des sérums de malades qui agglutinent des cultures en bouillon à 1/50, 1/100 et même davantage, tandis qu'ils restent sans action sur des émulsions de cultures sur gélose ; on conçoit les erreurs qui pourraient se produire en méconnaissant cette notion.

La technique de l'émulsion est moins sensible, et les liquides servant aux émulsions ne sont pas indifférents : on connaissait déjà le rôle utile du NaCl; nos essais montrent le rôle adjuvant des albuminoïdes dans le liquide d'émulsion : une émulsion en eau physiologique est moins bien agglutinée qu'une émulsion en eau peptonée ou en bouillon.

Pratiquement, ce n'est que dans les cas exceptionnels, par suite de la production d'amas dans une culture en bouillon, qu'on devra avoir recours aux émulsions. Il sera alors préférable, au lieu d'émulsionner les bacilles en eau physiologique, ainsi qu'on le pratique d'ordinaire, de les émulsionner en bouillon.

Absence ou diminution momentanée de l'agglutinabilité de certains bacilles typhiques ou paratyphiques après leur isolement de l'organisme. *Ann. de méd.*, septembre-octobre 1916. (En collaboration avec M. P.-P. Lévy.)

L'identification d'un bacille d'Eberth ou d'un paratyphique récemment isolé repose sur des réactions biochimiques et sur l'agglutination par un sérum spécifique. La recherche de la réaction agglutinante est une épreuve primordiale qu'on ne saurait omettre et sans laquelle on ne peut affirmer avec certitude qu'un bacille appartient au groupe typhique ou paratyphique.

En règle générale, dès son isolement, le bacille, mis au contact d'un sérum expérimental, atteint un taux d'agglutination élevé. Parfois cependant, on observe des germes qui, tout en présentant les réactions culturales du bacille d'Eberth ou des paratyphiques, ont une agglutination nulle ou insuffisante avec les sérums homologues. Cette absence d'agglutination n'est qu'un phénomène transitoire.

De tels faits sont rares, mais en les méconnaissant on s'exposerait à rejeter du cadre des bacilles typhiques ou paratyphiques certains bacilles qui sont en réalité des bacilles d'Eberth ou des paratyphiques authentiques.

D'autre part, ces faits montrent qu'il est de toute utilité de ne pratiquer la recherche de la réaction agglutinante dans le sérum des typhiques qu'avec un bacille dont le pouvoir agglutinatif a été soigneusement noté.

Sur 279 hémocultures positives où l'agglutination du germe

isolé a été recherchée, nous n'avons trouvé, avec P.-P. Lévy, que 12 bacilles peu ou pas agglutinables (10 bacilles d'Eberth; 2 paratyphiques A), soit 4,30 °/₀ seulement. Ce faible pourcentage montre combien ces bacilles sont rares.

Nous avons étudié d'abord l'influence des *réensemencements successifs* sur l'agglutinabilité de ces bacilles.

Nous avons constaté l'influence très nette des réensemencements successifs sur le taux d'agglutination. Rapidement, un bacille d'Eberth reprend son aptitude agglutinative. Vers le 4ᵉ ou le 5ᵉ repiquage, le taux est déjà très élevé. Ce taux va en progressant d'une façon à peu près continue à mesure que le bacille s'éloigne de la culture primitive.

Le *vieillissement* a la même action que les réensemencements successifs, ainsi que l'ont prouvé déjà autrefois les expériences de Rodet et de Sacquépée.

Plusieurs réensemencements et un vieillissement de quelques mois donnent aux différents bacilles à peu près la même agglutinabilité.

Ces faits montrent que, dans des cas rares, on peut isoler de l'organisme des bacilles possédant tous les caractères d'un bacille d'Eberth ou d'un paratyphique, mais ayant un taux agglutinatif nul ou très faible. Cette inagglutinabilité est transitoire.

Des bacilles typhiques ou paratyphiques quelconques, éloignés de leur origine à la suite d'un vieillissement suffisant ou de générations successives, arrivent à réaliser un type à peu près uniforme.

Ce sont de tels bacilles, *stabilisés* par le vieillissement ou par de nombreux réensemencements, qui doivent être utilisés pour la recherche de la réaction agglutinante dans le sang des malades.

Culture des bacilles typhiques et paratyphiques sur sérum humain. *Soc. de Biol.*, séance du 17 février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

Les bacilles typhiques et paratyphiques peuvent être cultivés sur sérum humain coagulé normal, sur sérum coagulé de sujets vaccinés contre la fièvre typhoïde ou de sujets, soit en cours, soit convalescents de fièvre typhoïde ou paratyphoïde.

On obtient les mêmes résultats sur sérum humain non coagulé, mais simplement chauffé à 56° et même 48°.

Si l'on essaie de cultiver ces bacilles sur sérum humain non chauffé, certains échantillons ne poussent pas, d'autres poussent peu; mais si on ajoute du bouillon au sérum (1/4 de bouillon pour 3/4 de sérum ou bouillon et sérum en parties égales) la culture est possible et est même abondante.

Les bacilles cultivés sur ces différents milieux ne perdent pas leurs caractères.

Ces constatations, auxquelles il était difficile de s'attendre *a priori*, nous paraissent apporter un complément curieux aux notions que nous possédons sur la fixité et la spécificité des caractères des bacilles du groupe typhique.

D'autre part, la possibilité de cultiver les bacilles typhiques sur sérum humain, même sur sérum de sujets vaccinés ou immunisés, montre une fois de plus combien complexes sont les conditions de la mise en jeu du facteur humoral dans les processus de défense de l'organisme.

IV

ÉTUDES SUR LE SANG

I. — Hémolyse.

Parallélisme entre la dimension de l'hématie et la résistance globulaire dans la série animale.

Parallélisme entre la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et la dimension de l'hématie chez les mammifères. *Soc. de Biol.*, séance du 1er mars 1919. (En collaboration avec M. A. Lhéritier.)

Etude comparative de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques et de la dimension de l'hématie chez les vertébrés à hématies nucléées. *Soc. de Biol.*, séance du 1er mars 1919. (En collaboration avec M. A. Lhéritier.)

Les recherches que nous avons faites ont montré qu'*à l'état physiologique, dans la série des mammifères dont l'hématie est discoïde, existe un parallélisme entre la dimension du globule et la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques : les résistances minima les plus fortes correspondent aux globules les plus gros, les résistances minima les plus faibles aux globules les plus petits.*

Nous avons expérimenté sur du sang veineux et avons utilisé la technique des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami, Brulé. Les globules étaient laissés au contact des solutions chlorurées sodiques de titres différents, à la température du laboratoire (16° à 20°), pendant douze à quinze heures, et la lecture des résultats était faite après ce temps.

Nous avons établi les dimensions moyennes des hématies à l'aide de l'oculaire micrométrique. Les globules étaient pris dans leur plasma et étalés sur lame. Les préparations étaient fixées par l'alcool et colorées au Giemsa.

Le tableau suivant montre que :

Entre 7 μ 6 et 7 μ 2,	la résistance minima	est entre	0,42 et 0,48
— 6 μ 6 et 6 μ	—	—	0,50 et 0,58
— 5 μ 6 et 5 μ 2	—	—	0,58 et 0,68
— 4 μ 2 et 3 μ 3	—	—	0,70 et 0,76

ESPÈCES ANIMALES et diamètres moyens des hématies en μ		CHIFFRES DES RÉSISTANCES *MINIMA* (hémolyse initiale)
Homme	7,6	Entre 0,42 et 0,48.
Cobaye	7,5	0,44, 0,44, 0,44, 0,46, 0,46. (3 fœtus vivants, extraits par laparotomie quelques jours avant terme, avaient chacun une résistance *minima* de 0,48 ; la mère avait une résistance *minima* de 0,44.)
Singe (*callitriche*)	7,2	0,44.
Singe (*Macacus cynomolgus*)	7,2	0,44.
Chien	6,6	0,50, 0,52, 0,52, 0,54.
Lapin	6,3	0,52, 0,52, 0,54, 0,54.
Cheval (inégalité globulaire marquée)	6,2	0,54, 0,54, 0,56, 0,58, 0,58.
Rat (*Mus alexandrinus*)	6	0,54, 0,54.
Rat (*Mus decumanus*)	6	0,56.
Chat	5,6	0,60, 0,62, 0,62, 0,66, 0,66, 0,66.
Porc (Inégalité globulaire très accentuée : les gros globules ont 6,6 ; les petits globules ont 4,1)	5,3	0,58, 0,58, 0,58, 0,62, 0,64, 0,64, 0,64, 0,66, 0,66, 0,66, 0,68.
Bœuf (Inégalité globulaire très accentuée : les gros globules ont 6,6 ; les petits globules ont 4,1)	5,2	0,58, 0,58, 0,58, 0,58, 0,60, 0,60, 0,60, 0,60, 0,62, 0,62, 0,62, 0,62, 0,62, 0,64, 0,64, 0,64, 0,64, 0,66, 0,66, 0,66, 0,66, 0,66, 0,66, 0,66, 0,66, 0,68.
Mouton	4,2	0,70, 0,74, 0,74, 0,76, 0,76, 0,76.
Chèvre	3,3	0,72, 0,74, 0,74.
Le dromadaire, dont le globule est elliptique (grand diamètre 7 μ 5, petit diamètre 4 μ 5), tient une place à part dans la série. Les résistances *minima* observées furent : 0,32, 0,32, 0,32, 0,32, 0,32, 0,34, 0,34.		

La dimension de l'hématie semble donc jouer un rôle dans les variations de la résistance globulaire aux solutions chlorurées sodiques. La surface de contact entre les globules et le liquide ambiant étant d'autant plus grande que les globules sont plus petits, l'hémolyse est, sans doute, facilitée par l'étendue de la surface de contact.

*
* *

Cette étude sur la résistance globulaire a été poursuivie chez les vertébrés à hématies nucléées. Nous avons expérimenté ici sur du sang artério-veineux (1). Pour établir les diamètres moyens des hématies et de leur noyau et pour rechercher la résistance, nous avons utilisé la même technique que précédemment.

Conformément à ce que l'on pouvait prévoir, chez les vertébrés

(1) Seul, le sang d'autruche était du sang veineux.

ESPÈCES ANIMALES	DIAMÈTRES moyens des hématies en μ		DIAMÈTRES moyens des noyaux en μ		CHIFFRES des résistances *minima* (hémolyse initiale)
	Grand diamètre	Petit diamètre	Grand diamètre	Petit diamètre	
Batraciens :					
Triton (*Molge Poireti* Gervais).	35	19	15	8,3	0,26.
Discoglosse (*Discoglossus pictus* Otth)	20	12,5	7,5	5	0,28.
Grenouille verte (*Rana esculenta* L.).	20	12,5	7,5	5	0,24, 0,24, 0,26, 0,28, 0,30.
Crapaud (*Bufo mauritanicus* Schlegel)	20	12,5	8.3	5	0,24, 0,24, 0,30.
Reptiles :					
Tarente (*Tarentola mauritanica* L.)	20	12,5	7,8	6,4	0,24.
Tortue d'eau douce (*Ctemmys leprosa* Schweigger)	20	12,5	6,6	5	0,26, 0,30.
Tortue terrestre (*Testudo mauritanica* Guichenot)	18,3	11,6	6,6	5	0,32, 0,34, 0,38.
Vipère (*Vipera tebetina* L. et var.)	18,3	12,5	6,6	4	0,40.
Couleuvre (*Zamenis atgirus* Jan.)	18	13,3	6,6	4,5	0,38.
Poissons :					
Rascasse (*Scorpæna ustulata* Lowe).	14	9,1	5	3,7	0,58.
Serran (*Serranus gigas* Cuv.).	14	8,3	5,3	3,7	0,52, 0,56.
Barbeau (*Barbus fluvialis*) . .	13,8	8,8	5,1	3,3	0,40.
Cyprin doré (*Carassius auratus* L.).	13,7	8,3	5,4	3,3	0,44, 0,46.
Bogue commun (*Box vulgaris* Cuv.)	11,6	8,3	5	3,3	0,48.
Oiseaux :					
Autruche d'Afrique (*Struthio camelus*).	15,3	8,3	5,8	3,3	0,42, 0,42.
Pintade	12,5	6,6	5	2,5	0,52.
Pigeon domestique.	12	6,6	5,4	3,3	0,44, 0,44, 0,46.
Poule	11,6	6,6	5	3,3	0,46.
Moineau commun	10,8	6,6	5,8	2	0,44.

à hématies nucléées, on ne constate pas, entre la dimension de l'hématie et la résistance globulaire, un parallélisme semblable à celui qui s'observe chez les vertébrés à hématies anucléées. Nous rapportons seulement, à titre documentaire, les chiffres ci-contre. En les examinant dans leur ensemble, on remarquera que, s'il n'y a pas parallélisme entre la dimension de l'hématie et la résistance globulaire, les résistances *minima* les plus fortes

correspondent cependant, ici aussi, aux globules les plus volumineux (globules de batraciens et de reptiles).

Équilibre hémolytique.

Recherches sur les hémolysines. Équilibre hémolytique. *Gaz. des Hôp.*, 7 décembre 1911. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Les travaux de ces dernières années ont montré le rôle des hémolysines dans l'anémie, l'ictère, l'hémoglobinurie. Mais quelle valeur faut-il attribuer aux hémolysines que l'on constate en dehors de ces cas?

Nous avons recherché systématiquement, avec M. Macaigne, les hémolysines (auto et isolysines) dans une série d'affections les plus disparates, faisant l'épreuve avec les sérums des malades du service pris indistinctement, au fur et à mesure de leur entrée à l'hôpital.

Sur 116 sérums examinés, nous avons obtenu 111 résultats négatifs (ni iso, ni autolysine) et 5 cas positifs.

Nous pouvons diviser ces résultats positifs en deux catégories :

1° 2 cas (tuberculose pulmonaire à marche rapide, entérite muco-membraneuse) où nous avons constaté une hémolyse *massive*, c'est-à-dire rouge foncé et *durable*, persistant les jours, les semaines suivants. Cette hémolyse s'accompagnait d'anémie.

2° 3 cas (tuberculose à la première période, bronchite chronique, léger embarras gastrique fébrile) où nous avons reconnu une hémolyse rouge, mais moins intense cependant que dans les cas précédents. Cette hémolyse ne s'accompagnait pas d'anémie. Les jours suivants, sans que l'on constatât aucune modification appréciable ni dans l'état du malade, ni dans son sang, l'hémolyse ne se produisait plus. En somme, hémolysine moins active que l'hémolysine de la première catégorie et, de plus, fugace, transitoire, apparaissant et disparaissant sans cause.

Il faut donc, nous semble-t-il, distinguer deux variétés d'hémolysines :

1° Les hémolysines intenses et durables, déterminant leur action par une destruction globulaire : anémie, ictère ou hémoglobinurie;

2° Les hémolysines moins intenses, fugaces, sans action manifeste.

Comment peut-on comprendre ces hémolysines fugaces ?

Il s'établit dans tout sérum un équilibre entre une autohémolysine et une anti-autohémolysine. Les hémolysines passagères seraient dues à ce que l'équilibre est momentanément rompu ; ces hémolysines, pour rappeler la phrase d'Ehrlich et Morgenroth, ne naissent pas, elles se montrent, puis l'équilibre se rétablit de nouveau.

La moindre réaction humorale doit suffire pour faire varier, dans un sens ou dans l'autre, l'équilibre.

Il faut retenir, du point de vue de la clinique, qu'à côté des *hémolysines durables* — lesquelles ont un retentissement sur l'organisme, se traduisant par une destruction globulaire sous quelque forme que ce soit : anémie, ictère, hémoglobinurie —, il existe des *hémolysines fugaces* dues à une rupture passagère d'équilibre, ne se traduisant par aucune répercussion, ni hématologique, ni clinique sur l'organisme.

Du point de vue de la pathologie générale, le fait que nous sommes constamment dans un état d'équilibre entre une hémolysine et une antihémolysine rentre dans la grande loi biologique que formulait ainsi le professeur Roger : « Les organismes vivants sont toujours dans un état d'équilibre instable qui trouve son explication et sa cause dans les conditions mêmes de la vie. »

Étalon hémolysinimétrique.

Paris méd., mars 1912, p. 425. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Nous avons proposé, avec M. Macaigne, pour éviter les interprétations contradictoires dans l'appréciation des hémolysines, une échelle hémolysinimétrique ayant l'avantage d'unifier les résultats.

Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hémolytiques congénitaux.

Gaz. des Hôp., 15 juillet 1911. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Depuis les travaux de MM. Chauffard et Widal et de leurs élèves, on admet deux types bien définis d'ictères hémolytiques : les ictères congénitaux et les ictères acquis. Ces deux types ont

des caractères cliniques et hématologiques qui les distinguent nettement.

Nous avons eu l'occasion d'observer, avec M. Macaigne, un cas qui nous a paru être un type intermédiaire.

L'âge auquel était apparu l'ictère, le début, l'évolution par poussées, les crises douloureuses abdominales, enfin l'anémie ; d'autre part, l'auto-agglutination des hématies, l'hypoglobulie intense, l'augmentation du diamètre des hématies, les signes de rénovation sanguine (anisocytose, polychromatophilie, myélocytes, hématies nucléées), tout prouvait, tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique, que nous étions en présence d'un *ictère hémolytique acquis.* Mais il était un fait tout à fait remarquable : *la notion d'antécédents ictériques héréditaires et collatéraux.* C'est là un caractère qui nous a paru unique dans l'histoire des ictères hémolytiques acquis.

Comment interpréter le fait constaté? Ne peut-on concevoir que notre malade ait eu, de par ses antécédents, une prédisposition congénitale à la fragilité globulaire — fragilité qui est restée pour ainsi dire latente jusqu'au jour où elle s'est manifestée sous l'influence d'une cause qui nous échappe (peut-être la toxicité des teintures employées dans l'usine où il travaillait)?

Il y aurait donc lieu, entre les deux types d'ictères hémolytiques, l'un congénital et l'autre acquis, de faire place pour un type intermédiaire : *ictère acquis, mais avec prédisposition congénitale à la fragilité globulaire.*

Processus hémolytiques dans l'anémie des tuberculeux.

Anémie et hémolysine chez un tuberculeux. *Gaz. des Hôp.*, 22 juin 1911. (En collaboration avec M. Macaigne.)

MM. Landouzy, Gougerot et Salin ont rapporté, dans la séance de l'Académie de Médecine du 11 octobre 1909, l'observation d'un homme de trente-huit ans atteint de tuberculose pulmonaire à la période de ramollissement avec subictère, anémie très prononcée, réaction myéloïde intense. La résistance globulaire était diminuée. Il n'y avait pas d'hémolysine dans le sérum.

Les auteurs admettent l'hypothèse de « la nature bacillaire de cette fragilité globulaire déterminant l'hémolyse et, partant, l'anémie, le subictère et l'urobilinurie ».

Nous avons eu l'occasion d'observer, avec M. Macaigne, un cas qui est à rapprocher du précédent. Il s'agit d'un tuberculeux, âgé de trente-cinq ans, avec ramollissement des sommets. Tuberculose à marche rapide. Le malade ne présentait pas de subictère. Sa rate était percutable sur trois travers de doigt.

Nous avons décelé chez lui la présence constante d'une *isolysine* et d'une *autolysine*.

Ces deux observations méritent d'être mises en parallèle : dans l'un et l'autre cas existe une anémie accentuée avec état hémolytique. Dans le premier, l'hémolyse est due à la fragilité globulaire sans hémolysine dans le sérum. Dans le second, l'hémolyse est imputable à une hémolysine dans le sérum sans fragilité globulaire.

Ces états hémolytiques doivent être vraisemblablement mis sur le compte de la bacillose qui, dans un cas, agit en fragilisant les globules; dans l'autre, en déterminant dans le sérum l'apparition d'une substance globulicide.

Pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bovins en Algérie.

Étude sur la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bovins en Algérie. *Soc. de Path. exot.*, séance du 9 avril 1919; *Soc. de Biol.*, séance du 12 avril 1919. (En collaboration avec M. A. Lhéritier.)

Les troupeaux de bœufs, en Algérie, sont parfois décimés par une affection que nous avons proposé, avec M. Ed. Sergent, d'appeler fièvre bilieuse hémoglobinurique. Elle est caractérisée, dans sa forme la plus commune, par de la fièvre, de l'hémoglobinurie et de l'ictère. Parfois l'hémoglobinurie est le seul symptôme flagrant. D'autres fois, l'ictère résume toute l'affection. Le *piroplasma bigeminum* ne peut être invoqué comme agent causal de la maladie qu'exceptionnellement. Dans la grande majorité des cas, les examens de sang sont négatifs ou ne révèlent que des piroplasmes à petites formes, annulaires ou bacilliformes, qui se voient également chez les bœufs sains; les inoculations avec le sang des animaux malades restent négatives. A côté de la piroplasmose, il y a donc lieu d'admettre une

fièvre bilieuse hémoglobinurique, dont l'agent causal est encore inconnu.

Nos recherches ont porté exclusivement sur la pathogénie de la maladie.

Les observations, prises à des époques différentes de l'affection, nous ont permis de suivre l'évolution de la maladie qui passe par un stade d'hémoglobinémie avec ictère, puis un stade d'ictère.

Les examens hématologiques nous ont montré qu'à l'origine de l'affection existe un processus hémolytique : au stade d'hémoglobinémie se constate une fragilité globulaire très accentuée.

A l'hémoglobinémie s'associe une anémie considérable avec rénovation sanguine nulle, ou à peine ébauchée, et s'accompagnant parfois d'hématies à granulations basophiles.

L'ictère est d'un type spécial, comparable à celui des ictères hémolytiques décrits en pathologie humaine.

La fragilité globulaire éclaire la symptomatologie de l'affection et en explique les étapes : l'hémoglobine est mise en liberté, d'où hémoglobinémie avec hémoglobinurie ; cette hémoglobine se transforme secondairement en pigments biliaires. La fragilité globulaire fait comprendre aussi comment la maladie est parfois uniquement hémoglobinurique, d'autres fois uniquement ictérique : l'intensité et la rapidité du processus hémolytique règlent la symptomatologie.

Ces faits, du point de vue de la pathologie générale, sont à rapprocher de ceux qui ont été observés en pathologie humaine dans certains cas d'hémoglobinurie, dans les ictères hémolytiques, dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique chez les paludéens : à l'origine se trouve le même processus hémolytique.

Il est, d'autre part, intéressant de constater que la clinique montre ici ce que les expériences de MM. Lapicque et Vast, Lesné et Ravaut, Widal, Abrami et Brulé avaient réalisé dans des recherches d'un autre ordre : soit l'hémoglobinémie seule, soit l'ictère seul.

L'étude de la fièvre bilieuse hémoglobinurique des bœufs révèle ainsi, dans la même affection, les différentes conséquences de l'hémolyse : l'hémoglobinémie, l'ictère et l'anémie.

II. — Étude hématologique des accidents sériques.

Réactions sanguines multiples dans un cas d'accidents sériques : leucocytose avec mononucléose, précipitines, hémolysines, azotémie et troubles de la coagulation. Remarques cliniques et hématologiques sur les accidents sériques. *Soc. méd. des Hôp.*, 8 décembre 1916.

Les érythèmes consécutifs à la sérothérapie s'accompagnent, en général, de deux modifications hématologiques : la formation de précipitines dans le sérum du sujet et l'augmentation du nombre des leucocytes.

Il est un autre trouble hématologique que nous avons eu l'occasion d'observer et qui, croyons-nous, n'avait pas encore été indiqué au cours des accidents sériques : la rupture de l'équilibre hémolytique se manifestant par la présence d'une isolysine libre dans le sérum.

Enfin, une azotémie passagère et un retard de la coagulation sont deux autres phénomènes que nous avons pu mettre en évidence.

Le malade qui a fait l'objet de notre étude a été en proie, après une injection de sérum antidysentérique, à un brusque déséquilibre hématologique portant sur ses leucocytes dont le nombre a augmenté (avec formule de mononucléose) et sur son sérum qui a contenu des anticorps précipitants et hémolysants. L'hémolysine a déterminé de l'anémie et du subictère. Enfin, la coagulation était troublée et le sérum contenait de l'urée en quantité anormale.

Ce déséquilibre sanguin s'est accompagné d'érythèmes, d'augmentation du volume de la rate et des ganglions, ainsi que de troubles fonctionnels et généraux graves.

A propos de ce cas, nous avons fait une étude des symptômes hématologiques qui peuvent survenir au cours des accidents sériques. Il peut se produire des troubles hématologiques multiples portant sur le *sérum*, qui contient alors des précipitines et des hémolysines et dont la composition chimique se modifie, sur les *globules rouges* dont le nombre diminue du fait de l'hémo-

lysine, sur les *globules blancs* dont le nombre augmente et dont la formule s'inverse, enfin sur la *coagulation* qui subit un retard. En un mot, il peut se produire un *déséquilibre sanguin total.*

III. — Étude hématologique et anatomopathologique d'un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle.

Un cas d'hémophilie sporadique avec anémie mortelle. Étude hématologique et anatomopathologique. Injections de peptone de Witte. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, octobre 1912. (En collaboration avec M. de Massary.)

V

MALADIES DU PÉRITOINE

Pathogénie des épanchements chyliformes du péritoine.

Sur un cas d'ascite lactescente graisseuse. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 29 octobre 1911. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Contribution à l'étude des épanchements chyliformes du péritoine. *Thèse* de J.-F. Donzé, Paris, 1912.

Nous avons fait, avec M. Macaigne, l'étude clinique et anatomo-pathologique d'un cas d'ascite lactescente. Les constatations anatomiques que nous avons faites nous ont permis de mettre en lumière une pathogénie nouvelle de ces épanchements chyliformes. Nous avons fait, d'autre part, et fait faire à J.-F. Donzé dans sa thèse une analyse critique détaillée des diverses pathogénies proposées jusqu'ici pour expliquer ces épanchements.

La lésion, dans notre cas, se résume dans l'existence d'une néomembrane fibroïde tapissant la face supérieure du foie et doublant tout le péritoine de la paroi abdominale antérieure. Cette néomembrane présentait ceci de particulier : elle se dédoublait facilement et, de la surface du foie ainsi que du péritoine pariétal, on pouvait décoller un feuillet fibroïde blanchâtre parsemé de petits points jaunâtres.

L'examen histologique nous a montré que ce feuillet détaché était composé de lames fibreuses, d'une vitalité profondément troublée, et présentant en de nombreux endroits les caractères d'une véritable nécrose, c'est-à-dire perte des affinités colorantes : aspect grisâtre, état amorphe et granuleux ; et, comme dernier terme de cette dégénérescence, apparaissaient des gouttelettes graisseuses, réunies en amas plus ou moins denses (correspondant aux taches jaunes), et diffusant entre les feuillets fibreux jusqu'à la surface libre pour se déverser dans la cavité péritonéale.

Nous insistons sur ce fait que les gouttelettes de graisse dérivaient d'une nécrose du tissu conjonctif et non d'une dégénérescence cellulaire, car, ni dans les taches graisseuses, ni dans leur voisinage, on ne voyait de formes cellulaires.

Ce fait présente, à notre avis, une grande importance, parce qu'il permet de remettre en discussion la pathogénie de l'origine de la graisse dans les ascites lactescentes.

M. Jousset admet que les ascites lactescentes relèvent d'une triple pathogénie :

1° Elles peuvent être dues à une rupture des chylifères (tout à fait exceptionnelle) ou à une compression des chylifères (discutable pour Jousset) ;

2° Elles peuvent être dues à une diapédèse, au niveau des racines intestinales du canal thoracique, de leucocytes chargés de graisse qui subiraient dans la cavité péritonéale la leucolyse (tel est le cas des ascites lactescentes au cours des cirrhoses) ;

3° Elles peuvent être d'origine inflammatoire ; elles se voient alors au cours des péritonites chroniques (cancéreuses, tuberculeuses, alcooliques). Il s'agit, dans ce cas, de désintégration granulo-graisseuse des leucocytes.

En somme, si l'on en excepte les ascites par rupture des chylifères, tout à fait exceptionnelles, il s'agirait toujours d'un phénomène de leucolyse, et c'est au sein du liquide ascitique lui-même que les leucocytes exsudés dégénéreraient et subiraient une destruction d'où résulterait la mise en liberté de gouttelettes graisseuses. De là l'aspect lactescent du liquide.

Cette théorie est sans doute applicable aux cas étudiés par M. Jousset, dont les observations de MM. Widal et Prosper Merklen, de MM. Achard et Laubry, sont une confirmation ; elle ne l'est certainement pas au nôtre.

Dans notre cas, le rôle de la leucolyse nous paraît négligeable en comparaison de celui qui revient à la fonte nécrotique et granulo-graisseuse de la membrane. C'est le déversement incessant de gouttelettes graisseuses dans la cavité péritonéale qui donne ici à l'ascite son caractère spécial.

On peut se demander si le mécanisme que nous avons constaté ne pourrait pas être attribué à tous les cas d'ascites lactescentes d'origine inflammatoire. A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons citer une constatation anatomique analogue à la nôtre. Il s'agit de la plèvre, il est vrai, mais les deux cas sont comparables. Dans cette observation de pleurésie chyliforme publiée par M. Debove en 1881, la plèvre, épaissie de plusieurs millimètres, était jaunâtre et rappelait l'aspect d'une aorte légèrement athéromateuse. Cette paroi était formée de couches

fibreuses stratifiées contenant, dans leurs intervalles, de fines granulations graisseuses, et accumulées en certains endroits au point de former à la surface de véritables taches.

M. Debove s'est abstenu de toute hypothèse concernant son cas

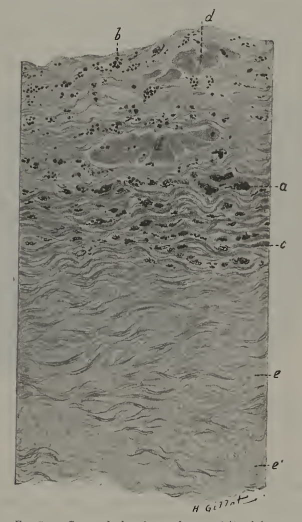


Fig. 5. — Coupe de la néomembrane péritonéale.

a, Agglomération de graisse; *b*, Petits amas diffusant vers la cavité péritonéalo; *c*, Faisceaux conjonctifs; *d*, Amas granuleux dérivant de la dégénérescence du tissu fibreux; *e*, *e'*, Tissu conjonctif plus ou moins altéré, parsemé d'amas granuleux dérivant de cadavres cellulaires.

de pleurésie chyliforme, toute explication lui paraissant hasardée. Par analogie avec notre cas, il est légitime de faire provenir

la graisse pleurale de la fonte graisseuse des couches fibreuses recouvrant la plèvre.

Ainsi, les deux seules observations d'épanchement lactescent dans lesquelles l'examen histologique de la séreuse enflammée ait été pratiqué ont révélé la présence d'amas graisseux dans l'épaisseur de la néomembrane. Or, la péritonite chronique existe dans la majeure partie des observations d'ascites chyliformes suivies d'autopsie ; presque toutes les observations mentionnent

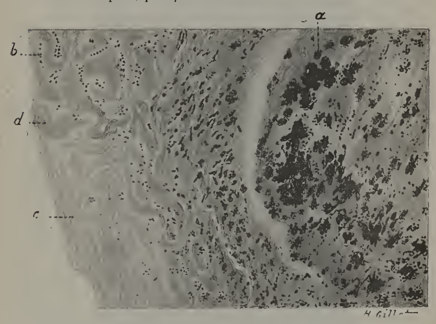


Fig. 6. — Autre coupe de la néomembrane péritonéale. (La solution de continuité dans le tissu fibreux est due à un vice de préparation.)

a, Agglomération de graisse ; *b*, Petits amas diffusant vers la cavité péritonéale ; *c*, Faisceaux conjonctifs en voie d'altération ; *d*, Bandes fibreuses devenues amorphes et granuleuses.

des fausses membranes organisées avec adhérences ou des plaques laiteuses friables tapissant par places le péritoine : les lésions inflammatoires chroniques représentent l'un des éléments les plus constants de la genèse des épanchements chyliformes.

En résumé, sans nier que la graisse émulsionnée dans l'ascite lactescente d'origine inflammatoire puisse provenir de la régression granulo-graisseuse de la fibrine ou des leucocytes épanchés, nous croyons que, dans nombre de cas, il y a lieu d'admettre un autre processus pathogénique. Il s'agit de lésions inflamma-

toires chroniques et l'origine de la graisse doit être cherchée dans la dégénérescence graisseuse de la néomembrane péritonéale.

Resterait à déterminer la cause de cette nécrose de la fausse membrane. On peut supposer qu'un trouble de nutrition aussi profond a pour origine une gêne circulatoire, une thrombose peut-être, dans les vaisseaux de la paroi dont dépend la circulation du péritoine épaissi. La phase hémorragique qui, dans notre cas, a suivi la phase séreuse de l'ascite et a précédé sa phase lactescente, viendrait à l'appui de cette hypothèse.

VI

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

I. — De la contracture dans la maladie de Friedreich.

Comptes rendus de la Société de Neurologie de Paris, séance du 25 avril 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

Il est classique de dire que la tonicité musculaire est normale ou diminuée dans la maladie de Friedreich et qu'on n'y rencontre pas d'hypertonie.

Nous avons appelé l'attention, avec M. Souques, sur l'existence de la contracture dans cette maladie, à propos d'un cas typique, dans lequel il y avait une hypertonie des membres inférieurs en extension et adduction, telle qu'elle donnait l'impression d'une paraplégie spasmodique vulgaire. Les réflexes rotuliens étaient abolis, les cutanés de défense exagérés et les plantaires en extension.

La contracture doit être exceptionnelle dans la maladie de Friedreich, bien que le signe de Babinski et l'atteinte des faisceaux pyramidaux y soient presque constants. Les auteurs classiques qui parlent d'hypotonie ou de tonicité normale n'en font point mention. Nous ne l'avons pas trouvée notée.

Quel est le mécanisme de la contracture que nous avons observée? Pourquoi fait-elle généralement défaut? Pourquoi, malgré la dégénération habituelle des faisceaux pyramidaux, est-elle si souvent remplacée par de l'hypotonie? Nous avons émis, avec M. Souques, une hypothèse. Le cerveau exerce, à l'état normal, une influence frénatrice sur les centres moteurs spinaux, par la voie des faisceaux pyramidaux. La dégénération de ces faisceaux atténuera donc cette influence, et la moelle, plus livrée à elle-même, verra son tonus augmenter, à tel point que la contracture pourra s'ensuivre. Mais, d'autre part, l'atrophie des racines postérieures, diminuant le nombre et la qualité des excitations apportées incessamment de la périphérie aux centres moteurs spinaux pour alimenter leur tonus, diminuera

ce tonus et tendra à empêcher la production de la contracture. Ainsi ces deux facteurs, dégénération de la voie pyramidale et atrophie de la voie radiculaire sensitive, se contre-balancent dans la maladie de Friedreich et tendent à neutraliser leur action respective sur le tonus musculaire.

Pour qu'ils se compensent, c'est-à-dire pour que la tonicité musculaire reste normale, il faut que l'effet « hypotonifiant » de l'atrophie radiculaire postérieure neutralise exactement l'effet « hypertonifiant » de la dégénération pyramidale. Cette sorte d'équation doit être rare. Tantôt l'atrophie radiculaire l'emporte sur la dégénération des faisceaux pyramidaux, autrement dit, la première est relativement forte par rapport à la seconde qui reste faible; dans ce cas, il y a hypotonie, et c'est un fait souvent signalé en clinique. Tantôt — le cas doit être exceptionnel — la dégénération pyramidale est très marquée par rapport à l'atrophie radiculaire postérieure qui reste légère; alors il y a contracture parce que l'action frénatrice du cerveau sur la moelle se trouve presque supprimée ou du moins très diminuée et que des incitations périphériques restent presque normales en quantité et qualité.

On peut admettre diverses combinaisons, en plus ou en moins, des deux facteurs antagonistes (dégénération pyramidale et atrophie radiculaire) pour expliquer les degrés différents soit de la contracture, soit de l'hypotonie.

Notre hypothèse peut s'appuyer sur les résultats de l'opération de Fœrster, laquelle, en sectionnant les racines postérieures, c'est-à-dire en supprimant l'afflux sensitif périphérique, amène la disparition de la contracture dans les muscles correspondants.

II. — L'aréflexie tendineuse.

Étude par la méthode graphique d'un cas d'aréflexie tendineuse. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 6 juillet 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

Les auteurs classiques signalent que, chez de très rares sujets normaux, on peut voir les réflexes tendineux faire défaut. Des sujets présentant cette anomalie, à laquelle on a donné le nom

d'aréflexie, ont été à diverses reprises présentés à la Société de Neurologie.

Nous avons eu, avec M. Pagniez, l'occasion de soigner pour une scarlatine un jeune soldat qui était un type d'aréflexie tendineuse. La connaissance des très intéressants travaux de M. Strohl, de MM. Guillain et Barré, nous a incité à étudier, par la méthode graphique, les réflexes tendineux de ce jeune homme.

Dans l'ensemble, les graphiques fournis par l'étude des réflexes chez ce sujet sont absolument analogues à ceux qu'a donnés l'étude des réflexes chez les tabétiques. Ici comme là, l'étude graphique montre qu'à l'abolition clinique correspond une abolition vraie totale ou subtotale de la secousse réflexe.

Certains cas d'aréflexie ont donc une réalité indiscutable pour lesquels l'emploi de la méthode graphique ne laisse place à aucun doute.

Quelle est la signification de cette anomalie?

On ne saurait qu'émettre des hypothèses, les causes devant être différentes suivant les sujets. Nous avons voulu simplement apporter avec M. Pagniez, à l'étude de l'aréflexie isolée, la contribution d'une observation où l'emploi de la méthode graphique a permis de corroborer un diagnostic qui, jusqu'à présent, ne reposait que sur la seule constatation clinique et qui pouvait, dès lors, toujours rester sujet à discussion.

III. — Arthropathie à type tabétique du genou, avec signe d'Argyll et lymphocytose rachidienne, sans aucun autre symptôme de tabes.

Soc. de Neurologie, séance du 7 décembre 1911. (En collaboration avec M. de Massary.)

IV. — Traitement des crises gastriques tabétiques par l'élongation du plexus solaire.

Soc. de Neurologie, séance du 7 novembre 1912. (En collaboration avec M. Souques.)

Nous avons montré, avec M. Souques, à la Société de Neurologie un tabétique qui, pour des crises gastriques, avait été

traité sans succès par l'élongation du plexus solaire, et nous avons fait suivre cette présentation des réflexions suivantes sur le traitement des crises gastriques tabétiques par l'élongation du plexus solaire :

Sur six cas connus de nous, quatre récidives immédiates, une récidive éloignée, une guérison ne datant que d'un mois chez un malade qui avait un ulcère certain de l'estomac et qui n'était probablement pas atteint de tabes.

D'autre part, on ne peut pas dire que l'opération ait été tout à fait étrangère à la mort de deux malades survenue deux mois à deux mois et demi après l'intervention, malades chez lesquels il y avait eu, du reste, récidive immédiate.

Tel est, jusqu'ici, le bilan de cette thérapeutique. Il est impossible, évidemment, étant donné le petit nombre d'observations actuellement connues, de porter un jugement définitif sur la valeur de cette opération. Mais il faut, à notre avis, faire de grosses réserves et sur son innocuité et sur son efficacité.

V. — Un cas d'atrophie musculaire Aran-Duchenne d'origine syphilitique.

Soc. de Neurologie, séance du 6 mars 1913. (En collaboration avec M. Souques.)

M. Raymond, le premier, à propos d'une observation personnelle, attira l'attention sur l'origine syphilitique possible de l'amyotrophie Aran-Duchenne. Depuis, un certain nombre d'observateurs ont publié des faits en faveur d'une telle origine.

L'origine syphilitique de l'atrophie musculaire ne paraît pas douteuse dans un cas que nous avons rapporté avec M. Souques. Le malade avait contracté la syphilis, quelques années avant le début de l'amyotrophie. Depuis, son liquide céphalo-rachidien présentait une lymphocytose très marquée et la réaction de Bordet-Wassermann était nettement positive. Etant données ces constatations, et en l'absence de toute autre cause pathologique, il est permis de conclure à l'origine syphilitique des accidents.

VI. — Paralysie saturnine généralisée ayant débuté par le type brachial, avec lymphocytose rachidienne.

Soc. méd. des Hôp., séance du 19 janvier 1912. (En collaboration avec M. de MASSARY.)

La paralysie saturnine du type supérieur ou brachial est rare, elle succède presque toujours à la paralysie du type antibrachial et n'est, le plus souvent, qu'une étape de la paralysie saturnine généralisée.

Exceptionnelles sont les paralysies saturnines qui débutent par les muscles du groupe Duchenne-Erb, lequel constitue le type supérieur ou brachial.

L'observation que nous avons rapportée, avec M. de Massary, est un de ces cas de paralysie saturnine généralisée qui a débuté par les muscles du groupe Duchenne-Erb et qui, tout en restant extrêmement prédominant sur ces muscles, a secondairement atteint les muscles du groupe antibrachial, a touché légèrement les muscles du groupe Aran-Duchenne, enfin les membres inférieurs.

La ponction lombaire a montré que le liquide céphalo-rachidien était très hypertendu, s'écoulant en jet; il contenait 6 à 8 lymphocytes par millimètre cube à la cellule de Nageotte. La réaction de Bordet-Wassermann était négative avec le sérum et le liquide céphalo-rachidien. On peut en conclure que la lymphocytose était due au saturnisme.

Nous avons fait suivre cette observation des considérations suivantes :

Sans revenir sur la question de la nature même de la paralysie saturnine, nous ne pouvons pas oublier les anciennes discussions sur l'origine médullaire ou périphérique de cette paralysie; ce souvenir nous est rappelé par les résultats de la ponction lombaire, qui nous montre maintenant la fréquence de la réaction méningée dans l'intoxication saturnine. Certes, les travaux de Duménil, de Lancereaux, de Gombault, de Westphal, de Dejerine, de Mme Dejerine et d'autres, ont définitivement démontré que la paralysie saturnine est due à une

névrite ; mais cette névrite elle-même n'est-elle pas singulièrement favorisée par la réaction méningée qu'indique la lymphocytose rachidienne?

Cliniquement, la localisation de la paralysie à type radiculaire, si fréquent, la symétrie de l'affection, le peu d'intensité des troubles sensitifs impriment, comme le disaient Erb, Remak et d'autres, un « cachet spinal » à la paralysie saturnine.

Ne pourrait-on concilier les deux opinions jadis discutées et répudier l'exclusivisme actuel? Certes, la névrite périphérique jouerait toujours le rôle prépondérant; mais une cause centrale, une réaction méningée, avec les lésions radiculaires qu'elle comporte, aurait un rôle, prédisposant ou adjuvant, qu'il serait peut-être illogique d'oublier.

VII. — Un cas de méningite cérébro-spinale à paraméningocoques. Sérothérapie. Guérison.

Soc. méd. des Hôp, séance du 26 juin 1914. (En collaboration avec M. Brodin.)

Cette observation est une des premières ayant montré toute l'action du sérum antiparaméningococcique de Dopter et la façon dont il faut l'appliquer en clinique.

VIII. — Paratyphoïde A compliquée au premier septénaire d'aphasie et de monoplégie droite. Épilepsie tardive consécutive.

Annales de médecine, mars-avril 1918. (En collaboration avec M. Pagniez.)

Les complications nerveuses au cours des fièvres paratyphoïdes paraissent avoir été rarement observées. Le cas que nous avons rapporté, avec M. Pagniez, nous a semblé intéressant à plus d'un titre.

Il apporte d'abord au dossier de la fièvre paratyphoïde A

un bel exemple de complications nerveuses absolument semblables à celles que l'on connaît de longue date dans la symptomatologie de la fièvre typhoïde à bacilles d'Eberth. C'est une nouvelle démonstration de l'identité des symptômes et des complications des fièvres paratyphoïdes et de la fièvre typhoïde.

Mais, envisagée indépendamment de cette particularité, notre observation prête encore à divers commentaires.

Elle est curieuse par la limitation de la lésion initiale, lésion que nous pouvons, en toute certitude, situer au pied de la 3e frontale et à la partie inférieure des frontale et pariétale ascendantes. L'intégrité complète du membre inférieur droit, alors que la face et le membre supérieur étaient fortement atteints par la paralysie, indique la limitation d'une lésion qui devait être un petit foyer de ramollissement par artérite.

Malgré l'importance des phénomènes d'aphasie du début, la régression a été à peu près complète en quelques mois. Il faut remarquer qu'on a eu affaire à une aphasie presque exclusivement motrice d'emblée.

Enfin cette observation, en raison des circonstances qui nous ont permis de suivre pendant longtemps le malade, nous a fait saisir le rôle d'une infection dans la genèse d'une épilepsie. On sait combien d'épilepsies ont une origine indéterminée; pour la plupart des cas de cette maladie on en est réduit aux interprétations de probabilité. Il est rare de pouvoir suivre la filiation des accidents comme nous l'avons pu faire ici, filiation qui se résume ainsi : infection paratyphoïde, artérite, foyer de ramollissement limité de la zone psychomotrice, réaction méningée de voisinage, processus de cicatrisation avec sclérose probable consécutive et déclenchement d'un processus d'épilepsie par action irritante de voisinage.

IX. — Pachyméningite avec abcès intradure-mérien, vraisemblablement dû à la transformation purulente d'un hématome de la dure-mère.

Soc. de Neurologie, 3 février 1921. (En collaboration avec M. Paul Cochez.)

VII

VARIA

I. — Maladie de Paget.

La maladie de Paget est-elle d'origine syphilitique?

Réaction de Wassermann dans la maladie osseuse de Paget. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 24 janvier 1913. (En collaboration avec MM. Souques et Barré.)

Maladie osseuse de Paget avec signes pupillaires et réaction de Bordet-Wassermann positive (présentation du malade). *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 11 mars 1921. (En collaboration avec MM. H. Stévenin et E. Fatou.)

La nature de la maladie osseuse de Paget est toujours en discussion. Rien, jusqu'à présent, ne prouve l'origine syphilitique. Pour démontrer que l'affection a cette étiologie, il faudrait pouvoir s'appuyer sur des arguments cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques. Ceux apportés jusqu'ici n'entraînent pas la conviction.

Parmi les antécédents des malades, on ne trouve que, dans des cas rares, la syphilis héréditaire ou acquise. L'association de lésions d'origine syphilitique à la maladie de Paget n'est notée que dans un nombre très restreint d'observations et cette association peut n'être qu'une coïncidence. Enfin, les lésions de la maladie de Paget ont un aspect et une évolution qui ne permettent pas de les interpréter comme étant de nature syphilitique.

Il nous a semblé que la recherche systématique de la réaction de Bordet-Wassermann dans tous les cas de maladie de Paget pourrait peut-être éclairer la pathogénie de cette affection. Si dans un nombre important de cas on constatait un fort pourcentage de réactions de Bordet-Wassermann positives, ce serait un argument de grande valeur en faveur de l'origine syphilitique de l'affection. Il est vrai que constater un Bordet-Wassermann positif chez un pagétique ne signifie pas, *a priori*, que l'ostéite déformante soit d'origine syphilitique, mais il n'en est pas moins vrai que, si l'on arrivait à une proportion imposante d'examens positifs, on pourrait en conclure que la syphilis

est à l'origine de cette affection, de même que la constatation d'une réaction de Bordet-Wassermann positive chez la grande majorité des tabétiques, qui est venue fournir un argument de plus en faveur de l'origine syphilitique du tabes, eût suffi à la démontrer si Erb et Fournier ne l'eussent déjà fait en se basant sur l'étude des antécédents.

Dans cinq cas d'ostéite déformante de Paget que nous avons pu étudier avec MM. Souques et Barré, nous avons recherché la réaction de Bordet-Wassermann.

Sur ces cinq cas, il y eut trois réactions de Bordet-Wassermann positives et deux négatives.

Nous avons recherché les cas de maladie de Paget publiés où la réaction de Bordet-Wassermann avait été faite. Nous en avons trouvé neuf : sept étaient négatifs, deux positifs.

Donc, en tout, cinq cas positifs et neuf négatifs. Par conséquent, un peu plus d'un tiers des cas seulement a fourni un résultat positif.

Il serait spécieux de vouloir tirer une conclusion quelconque d'une pareille statistique. Néanmoins il semble bien, par l'examen de ces résultats, que l'origine syphilitique de la maladie de Paget est loin d'être un fait démontré.

D'autres statistiques sont venues depuis s'adjoindre à la nôtre. M[lle] Wasertreger rapporte 9 nouvelles observations avec 7 résultats négatifs et 2 positifs. Langenskiöld, dans un travail récent, signale 7 cas où la réaction fut négative. Donc, sur un total de 30 cas, on note 23 réactions de Bordet-Wassermann négatives.

Seul l'avenir pourra trancher la discussion de l'origine de la maladie de Paget. C'est quand un grand nombre de cas de maladie de Paget auront été étudiés du point de vue clinique, biologique, radiologique et thérapeutique que l'on pourra conclure. Aussi nous a-t-il semblé intéressant de présenter en 1921, avec MM. Stévenin et Fatou, à la Société médicale des Hôpitaux, un malade atteint depuis quelques années de maladie de Paget dont les déformations osseuses étaient typiques. Il n'avait pas d'antécédents syphilitiques, pas de stigmates d'hérédo-syphilis, mais la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang était positive et l'intérêt particulier de ce cas résidait dans le fait que le réflexe lumineux était presque complètement aboli. Les réflexes tendineux, par contre, étaient normaux. La ponction lombaire

n'a malheureusement pas pu être faite, ce malade ayant une ossification de ses ligaments intervertébraux. L'examen radiographique a montré, avec une prédominance sur le crâne et sur certains os longs, l'aspect « ouaté » caractéristique de l'ostéite raréfiante et condensante qui est le propre de la maladie de Paget. Cet examen a montré, de plus, une calcification de l'artère tibiale postérieure. L'épreuve du traitement spécifique a été faite : une thérapeutique mixte, mercurielle et arsenicale, a donné de bons résultats sur les douleurs osseuses.

Maladie osseuse de Paget. Présentation du squelette et don de ce squelette au musée Dupuytren.

Soc. anat., février 1912. (En collaboration avec M. de Massary.)

II. — Ectrodactylie.

Un cas d'ectrodactylie et de syndactylie bilatérales et symétriques chez une jeune Saharienne. *Revue anthropologique*, septembre 1911.

III. — Synovite tendineuse chronique à localisations multiples.

Soc. méd des Hôp., séance du 27 octobre 1922. (En collaboration avec MM. J. Haguenau et M.-A. Dollfus.)

Nous avons étudié, avec MM. Haguenau et Dollfus, une malade qui présentait depuis près d'une année une distension des *gaines tendineuses* des extenseurs des doigts des deux mains, ainsi que des gaines des extenseurs et des péroniers latéraux des deux pieds, et un gonflement des *bourses séreuses* du biceps à l'avant-bras droit, du tendon rotulien droit, des muscles de la patte d'oie à droite, du creux poplité à gauche. Les synoviales articulaires étaient, cliniquement et radiologiquement, indemnes.

Ce cas était exceptionnel, en raison de la multiplicité des gaines tendineuses et des bourses séreuses atteintes, de la forme uniquement séreuse sans participation d'un autre mode réactionnel des synoviales, de l'absence de lésions articulaires. Il posait enfin le problème étiologique de l'affection.

Les travaux modernes, en particulier ceux de Poncet et de son école, ont rapporté ces polysynovites séreuses à une étiologie unique : la tuberculose. Dans notre cas, on ne trouvait aucun signe d'imprégnation bacillaire, aucune localisation tuberculeuse, bien que l'affection évoluât depuis plusieurs années déjà. Enfin, les examens complémentaires, radiologiques et biologiques ne nous ont fourni que des résultats négatifs.

L'étude cytologique et bactériologique du liquide synovial a été pratiquée. On a retiré avec peine, par ponction, du cou-de-pied droit quelques gouttes d'un liquide très visqueux, jaunâtre. L'examen cytologique a montré l'existence de cellules, uniquement composées de globules blancs : la lymphocytose était prédominante (10 lymphocytes pour 2 polynucléaires); il n'y avait pas d'éosinophiles. L'examen bactériologique direct ne décela pas de bacilles de Koch. Deux cobayes ont été inoculés, l'un sous la peau, l'autre dans le péritoine, avec du liquide synovial : sacrifiés au bout de deux mois, ils ne présentaient pas trace de lésions tuberculeuses.

Ces divers examens, sans permettre d'infirmer l'origine bacillaire de la polysynovite, ne donnaient aucun argument en faveur de cette origine.

La gonococcie pouvait être éliminée.

Il n'était pas davantage possible de rattacher à la syphilis cette polysynovite. Il n'existait aucun stigmate cutanéo-muqueux, viscéral ou nerveux. La réaction de Bordet-Wassermann était négative dans le sang.

IV. — Adipose douloureuse diffuse avec modifications de la selle turcique.

Soc. méd. des Hôp., séance du 30 juin 1922. (En collaboration avec M. M.-A. Dollfus.)

Depuis que Dercum donna la description du syndrome qui porte son nom, l'adipose douloureuse a une pathogénie des plus discutées. Le cas que nous avons rapporté, avec M. Dollfus, a montré des modifications de la selle turcique qui permettent de conclure à une hypertrophie de l'hypophyse.

La malade présentait les symptômes cardinaux de la maladie de Dercum : adipose volumineuse, douleurs spontanées et dou-

leurs provoquées par la palpation des masses adipeuses, asthénie. Ce qui fait l'intérêt clinique de cette observation, c'est l'évolution de l'affection en deux temps : pendant trente-trois années, l'adipose siégea uniquement aux membres supérieurs, au thorax, à l'abdomen et aux fesses; c'est seulement après cette longue phase qu'elle atteignit les membres inférieurs.

Cette observation apporte un document intéressant à l'appui de la *pathogénie hypophysaire* de l'adipose douloureuse. Une hypertrophie de l'hypophyse, à l'exclusion d'autres causes, semble, en effet, pouvoir être incriminée dans notre cas.

La radiographie du crâne a révélé des modifications de la selle turcique :

1° Augmentation de la cavité de la selle turcique. Le diamètre antéro-postérieur avait 1 cent. 6 (au lieu de 1 centimètre à 1 cent. 2, dimensions normales de la selle turcique sur des radiographies faites exactement dans les mêmes conditions que les radiographies de la malade).

2° Diminution de l'opacité de la lame quadrilatère qui limite en arrière la selle turcique. On trouvait une lame quadrilatère plus incurvée, moins épaisse qu'à l'état normal, son bord postérieur était convexe en arrière au lieu d'être plan; enfin, sa partie moyenne avait presque disparu.

Ces lésions de la selle turcique, en particulier l'augmentation du diamètre de la cavité, permettaient d'inférer qu'il existait une hypertrophie de l'hypophyse.

V. — Pathogénie de l'œdème du béribéri.

Élimination chlorurée dans deux cas de béribéri à forme œdémateuse. *Annales de médecine*, janvier-février 1917. (En collaboration avec M. Pagniez.)

La névrite béribérique peut revêtir deux formes, selon qu'elle s'accompagne ou non d'œdèmes : la forme sèche ou la forme œdémateuse.

Ayant eu l'occasion d'observer deux Soudanais atteints de béribéri avec œdèmes, nous avons été frappé, avec M. Pagniez, par l'aspect particulier et la consistance spéciale de ces œdèmes béribériques qui ne ressemblaient en rien à l'œdème des cardiaques ou des rénaux. Aussi avons-nous été incité à rechercher si

ces œdèmes béribériques avaient le même mécanisme d'apparition ou de disparition que celui des œdèmes rénaux, s'ils étaient conditionnés par une rétention chlorurée analogue à celle des brightiques; enfin, si le rein avait une part dans leur formation.

Afin d'étudier la nature de ces œdèmes, nous avons suivi la technique qui a permis à MM. Widal, Lemierre et Javal de montrer le rôle de la rétention chlorurée dans la pathogénie de l'œdème brightique. Nos malades furent soumis à un régime pauvre en chlorures et le bilan de leurs échanges chlorurés fut établi chaque jour.

A partir du moment où un de ces malades fut soumis à un régime déchloruré, il se fit, dès le premier jour, une débâcle urinaire avec élimination d'une grande quantité de chlorures. Les jours suivants, la quantité d'urine diminua, mais resta cependant supérieure à la quantité de liquide absorbée; le taux des chlorures éliminés continua à être élevé. En même temps, il se produisait une fonte des œdèmes. Le bilan des chlorures, jusqu'au jour où l'équilibre chloruré fut atteint, prouve que le malade, à son entrée à l'hôpital, faisait une rétention chlorurée de 70 à 80 grammes environ.

Constatation semblable pour le second malade.

Ainsi, dans ces deux observations, il s'agissait d'œdèmes dus à la rétention chlorurée. En effet, il a suffi de mettre ces malades au régime déchloruré pour constater la disparition progressive des œdèmes avec décharge simultanée des chlorures dans les urines. Ces œdèmes béribériques se comportent donc d'une façon identique aux œdèmes brightiques. Dans l'œdème du béribéri, comme dans l'œdème de la néphrite, existe une imperméabilité du rein aux chlorures.

L'adultération fonctionnelle du rein nous a encore été démontrée par les recherches suivantes : présence d'albumine et de globules rouges dans le sédiment urinaire, disparition avec la poussée œdémateuse; élévation du coefficient d'Ambard et prolongation de la durée d'élimination de l'iodure; enfin, dans un des deux cas, augmentation du taux de l'urée sanguine.

L'étude de ces deux cas nous semble pouvoir contribuer à éclairer la pathogénie de l'œdème béribérique.

Cet œdème, ainsi que le signalent les observateurs qui ont étudié le béribéri, a des caractères spéciaux de consistance et de rénitence. Chez les deux malades que nous avons étudiés

avec M. Pagniez, ces caractères étaient des plus accusés et résultaient du siège de l'infiltration qui, au lieu d'être à prédominance sous-cutanée, comme le sont les infiltrations œdémateuses des cardiaques et des brightiques, était avant tout musculaire. De là proviennent la conservation de la morphologie d'ensemble des membres, la difficulté à provoquer avec le doigt un godet dans l'œdème et l'absence de gonflement des bourses et de la verge.

Nos observations montrent que l'œdème béribérique, comme l'œdème brightique, est déterminé par la rétention chlorurée due à une imperméabilité rénale. Ces deux variétés d'œdèmes sont donc de même nature et ont un même mode de formation.

Mais il paraît hors de doute que la localisation si spéciale de l'œdème béribérique soit conditionnée par la névrite. Vraisemblablement les lésions des filets nerveux à action vaso-motrice et trophique tiennent sous leur dépendance les troubles osmotiques qui localisent l'œdème : c'est la localisation de l'œdème qui est, à proprement parler, béribérique.

M. Noël Fiessinger, dans d'autres cas de béribéri, a constaté l'exactitude de cette pathogénie rénale.

VI. — Pathogénie du faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde.

Faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Sa pathogénie. *Bull. de la Soc. anat.*, octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Pathogénie du faux rétrécissement mitral dans l'insuffisance aortique et la symphyse du péricarde. Thèse de Paul Jaillet, Paris, 1913.

Nous avons, avec M. Macaigne, fait la critique des diverses pathogénies invoquées pour expliquer le faux rétrécissement mitral, et nous avons dirigé les études de M. Paul Jaillet sur ce sujet, études qu'il a consignées dans sa thèse.

Reprenant les diverses observations anatomiques jusqu'ici publiées, nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

Sur 19 cas, 17 fois est mentionnée l'hypertrophie du cœur avec épaississement de la valvule mitrale. Il semble donc que

ces deux causes doivent être associées pour produire le souffle de Flint. Aussi avons-nous pensé que l'on pouvait interpréter ainsi ce souffle : Le ventricule gauche hypertrophié ne revient pas, après la systole, passivement à son expansion diastolique, la diastole est active. Le sang est, par là même, aspiré énergiquement vers le ventricule. Pour expliquer cette aspiration énergique, il faut vraisemblablement qu'un certain degré de dilatation s'associe à l'hypertrophie. Pendant cette diastole active, la valvule mitrale, épaissie et maintenue en tension, sous la poussée du flot sanguin aspiré énergiquement par le ventricule hypertrophié, entre en vibration : d'où production du souffle présystolique.

VII. — Gros infarctus hémorragique du myocarde sans aucun signe clinique.

Soc. anat., octobre 1912. (En collaboration avec M. Macaigne.)

Le cas que nous avons rapporté avec M. Macaigne est un exemple d'une grosse oblitération coronarienne avec énorme infarctus consécutif sans aucun signe clinique. Il prouve que l'infarctus du myocarde peut être absolument latent.

VIII. — Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Mort à cinquante-sept ans.

Rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire. Diabète pancréatique. Mort à cinquante-sept ans. *Bull. de la Société anat.*, novembre 1911.

Il est de notion courante que le rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire ne permet guère de survie au delà de vingt ans, trente ans au plus.

Dans notre cas, la malade a vécu jusqu'à l'âge de cinquante-sept ans.

Ce cas est, de plus, un exemple typique de diabète avec lésions pancréatiques.

Ouvrages.

Précis de pathologie médicale, t. IV. *Maladies des reins* (Masson, édit.).

Structure du rein. — Physiologie normale du rein. — Sémiologie (Albuminurie, Hématurie, Anurie). — Les néphrites (Étude clinique et pathogénique des néphrites chroniques. Etude clinique des néphrites aiguës. Etiologie des néphrites aiguës et chroniques. Anatomie pathologique des néphrites aiguës et chroniques. Diététique et thérapeutique des néphrites aiguës et chroniques). — Congestions rénales. — Dégénérescence amyloïde du rein. — Pyélonéphrites et abcès du rein. — Périnéphrites. — Lithiase rénale. — Tuberculose rénale. — Syphilis rénale. — Parasites du rein. — Cancers du rein. — Kystes du rein. — Hydronéphroses. — Rein mobile.

La pathologie rénale est une des parties de la médecine interne qui s'est le plus transformée en ces dernières années. Aussi avons-nous exposé certains chapitres, tel que celui des néphrites, dans un esprit tout différent de celui des traités classiques et selon un plan nouveau. Nous avons délibérément rompu avec le mode d'exposé ancien et les classifications vétustes qui ne répondent pas aux faits cliniques.

Publication des Œuvres complètes de Pasteur. T. I. *Dissymétrie moléculaire*; t. II. *Fermentations et générations dites spontanées* (Masson, édit.).

Les travaux de Pasteur n'avaient jamais été réunis. Ils étaient épars dans les Comptes rendus de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine, dans des revues, dans des journaux scientifiques. Seules les études sur le vin, sur la bière et sur la maladie des vers à soie avaient été réunies en volumes.

Nous avons rassemblé, classé, annoté ces travaux et ajouté des

documents. L'œuvre a été divisée en six étapes : la dissymétrie moléculaire; les fermentations et les générations dites spontanées ; les études sur le vinaigre et sur le vin; la maladie des vers à soie; les études sur la bière; les maladies virulentes et les virus-vaccins.

Jusqu'à présent ont paru : les travaux sur la dissymétrie moléculaire, les fermentations et les générations dites spontanées.

TABLE DES MATIÈRES

II. — **Études sur l'anaphylaxie.**

III. — **Études sur les maladies infectieuses.**

IV. — **Études sur le sang.**

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette.